

**In-vivo-Untersuchung des Expansionsverhaltens und der Biokompatibilität von
Methylmethacrylat – N-Vinylpyrrolidon – Hydrogelexpandern
mit und ohne Silikonhülle**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich – Wilhelms – Universität
Bonn**

**Vorgelegt von
Michael Schneider
aus Königswinter**

2008

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät Universität Bonn**

- 1. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. med. dent. S. J. Bergé**
- 2. Gutachter: Professor Dr. med. W. Götz**

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.02.2008

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Mund-, Kiefer und Plastische Gesichtschirurgie
der Rheinischen Friedrich – Wilhelms – Universität Bonn**

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. H. Reich

**Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
> http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online < elektronisch publiziert.**

Für Conny

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	8
1.1 Historischer Überblick der Gewebeexpander in der Medizin	8
1.1.1 Erste Anwendungsgebiete und Indikationen für Gewebeexpander in der rekonstruktiven Chirurgie	9
1.2 Vorteil der defektnahen Expansion gegenüber Gewebstransplantaten	9
1.3 Der Ballon–Expander, ein hydraulisches System	10
1.3.1 Zeitabhängige Expansionsarten hydraulischer Ballonsysteme	10
1.3.1.1 Die intraoperative Expansion	11
1.3.1.2 Die Kurzzeitexpansion	11
1.3.1.3 Die Langzeitexpansion	11
1.3.2 Übergang zu einer neuen Generation von Gewebeexpandern	12
1.4. Osmotisch aktive Hydrogelexpander im Überblick	12
1.4.1 Osmose und osmotischer Druck – Physiologische Grundlagen	14
1.4.2 Entwicklung des osmotisch-aktiven Gewebeexpanders	15
1.4.3 Wirkungsweise des osmotisch-aktiven Gewebeexpanders	16
1.5 Vorteile osmotisch–aktiver Expander gegenüber hydraulischen Systemen	17
1.6. Weiterentwicklung der Osmo-Expander zur zweiten. Generation	19
1.7 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	19
2 MATERIAL UND METHODE	20
2.1 Methylmethacrylat – N-Vinylpyrrolidon – Hydrogelexpander	20
2.2 Tierexperimentelle Untersuchungen	22
2.2.1 Großtierversuche an vier Göttinger Minischweinen	22
2.2.2 Analgesie und Intubationsnarkose zur Im- und Explantation der Expander	23
2.2.3 Operatives Vorgehen bei der Implantation der Expander	23
2.2.4 Operatives Vorgehen bei der Explantation der Expander	25
2.3 Volumenbestimmung der Expander	26
2.3.1 Direkte Volumenbestimmung	26
2.3.2 Indirekte Volumen- und Flächenbestimmung	27
2.3.2.1 Markierung und Gipsabdruck	27
2.3.2.2 Abdruckgips	30
2.3.2.3 Laserscanning – Physikalische Grundlagen	30
2.3.2.4 Scanvorgang im Laserscan 3D	32
2.3.2.5 Computergestützte Vermessung mit dem Programm „Match 3D®“	33
2.3.2.6 Statistische Auswertung der Baseline und Follow-up-Datensätze	34

2.4 Histologische Auswertung	35
2.4.1 Fixierung	35
2.4.2 Einbettung	35
2.4.3 Schnittanfertigung	36
2.4.4 Entparaffinierung	36
2.4.5 Hämatoxylin – Eosin – (HE) – Färbung	37
2.4.6 Lichtmikroskopie und Histomorphologie	38
2.4.7 Liste der verwendeten Reagenzien	39
2.4.8 Liste der verwendeten Chemikalien	39
2.4.9 Liste der verwendeten Geräte und Materialien	39
3 ERGEBNISSE	40
3.1 Klinik der Gewebeexpansion	40
3.2 Direkte Methode der Volumenbestimmung	42
3.2.1 Expander-Volumenwerte im zeitlichen Verlauf	42
3.2.2 Expander-Volumenwerte nach 28 Tagen	43
3.2.3 Volumenwerte der Expander mit Hülle nach 35 und nach 42 Tagen	44
3.3 Indirekt bestimmte Volumenwerte der Expander mit und ohne Hülle	45
3.4 Vergleich der direkten und indirekten Methode zur Volumenbestimmung	46
3.5 Histologie	48
3.5.1 Histomorphologie der Referenzhaut	48
3.5.2 Histomorphologie gedehnter Haut im zeitlichen Verlauf	48
3.6 Histologische Abbildungen	52
4 DISKUSSION	67
4.1. Diskussion der Methodik	68
4.1.1 Tierversuch	68
4.1.2 Auswahl des Implantatlagers	68
4.1.3 Direkte Volumenbestimmung	69
4.1.4 Indirekte Volumenbestimmung	69
4.1.4.1 Bedeutung der indirekten Volumenbestimmung	69
4.1.4.2 Dreidimensionale Messverfahren im Überblick	70
4.1.4.3 Laserscan 3D und Matching-Software „Match 3D®“	70
4.1.4.4 Abdruckgips	71
4.1.4.5 Markierungen	71

4.2 Diskussion der Ergebnisse	72
4.2.1 Klinik der Gewebeexpansion beim Minischwein	72
4.2.2 Vergleich der durch direkte Messung gewonnenen Volumenwerte	74
4.2.3 Vergleich der direkten mit der indirekte Methode zur Volumenbestimmung	74
4.2.4 Vergleich der durch indirekte Messung gewonnenen Volumenwerte	75
4.2.5 Histologie	76
5 ZUSAMMENFASSUNG	78
6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	80
7 DIAGRAMMVERZEICHNIS	81
8 TABELLENVERZEICHNIS	82
9 LITERATURVERZEICHNIS	83
10 DANKSAGUNG	89

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick der Gewebeexpander in der Medizin

Die Oberflächenvergrößerung der Haut und der Schleimhäute ist als ein physiologisches Phänomen mit vielerlei Parallelen in der Natur anzusehen (van Rappard et. al., 1988). Beobachtet werden kann dies beispielsweise bei der Bauchdeckenvergrößerung während der Schwangerschaft oder durch Adipositas, bei der Expansion von Zysten, beim Wachstum von benignen Tumoren sowie bei Abszessen. Bereits seit tausenden von Jahren wird die Expansionsfähigkeit der menschlichen Haut bei Stammes-Ritualen von Ureinwohnern verschiedenster Nationalitäten genutzt (Bennet und Hirt, 1993).

1957 erwähnte Neumann erstmals die Methode der künstlichen Gewebeexpansion im Bereich der temporo-okzipitalen Region zur Rekonstruktion eines Ohres, in welcher die Hautdehnung durch Injektion von Luft in einen subcutan implantierten Ballonexpander erfolgte. Die zwar modifizierte, aber insgesamt bis heute genutzte Methode der hydraulischen Silikonballonexpander wurde erst ab Mitte der siebziger Jahre durch Radovan (1976, 1978, 1979, 1980, 1982a, 1984) zur ausgereiften, klinischen Anwendung gebracht, der dieses System zunächst zur Entfernung tätowierter Haut und später dann vor allem bei der Brust-Rekonstruktion nach Ablatio mammae, nutzte. Weitere grundlegende Untersuchungen erfolgten durch Argenta et al. (1983a, 1983b, 1984, 1985a, 1985b, 1986) und Austad et al. (1982b, 1986, 1988). Dieses Verfahren der Gewebeexpansion hatte in den achtziger Jahren eine stürmische Entwicklung genommen, und die Zahl der bis 1986 weltweit bekannten Fälle von Gewebeexpanderimplantationen belief sich insgesamt auf annähernd 15000.

1.1.1 Erste Anwendungsgebiete und Indikationen für Gewebeexpander in der rekonstruktiven Chirurgie

Die ersten Anwendungsgebiete für eine gezielte, iatrogene Gewebeexpansion ergaben sich zunächst hauptsächlich in der Brustrekonstruktion nach radikaler Mastektomie (Lapin et al., 1980; Olbrich und Miericke, 1987; Radovan, 1982a). In den folgenden Jahren setzte dann jedoch schnell eine Erweiterung der Indikationen für diese Art der Gewebegewinnung ein, und es erschien eine große Fülle klinischer Arbeiten über die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der Hautexpansion.

Hierzu zählen beispielsweise die Behandlung und Versorgung von Verbrennungswunden (Argenta, 1983a; Chang und Jin, 1986; Szalay, 1985; Wyllie et al., 1986) und der traumatischen oder konstitutionellen Alopezie (Chang und Jin, 1986; Kabaker et al., 1986; Leonard und Small, 1986). Die Behebung von Narbenkontrakturen (van Rappard et al., 1988), die Ohrmuschelrekonstruktion (Bauer, 1990; Quaba, 1988), die Korrektur von kongenitalen Missbildungen wie Syndaktilien (Morgan und Edgerton, 1985) und die vorbereitende Behandlung zur Trennung siamesischer Zwillinge (Hockley et al., 2004; Shively et al., 1985). Luhr (1986) beschreibt die Gewebeexpansion als besonders geeignet zur Unterstützung plastisch-rekonstruktiver Maßnahmen im Kiefer- und Gesichtsbereich nach radikaler Tumorchirurgie. Ende der achtziger Jahre werden Gewebedehnungen als Vorbehandlung von Arealen genannt, die anschließend als gestieltes, musculocutanes (Thornton et al., 1987) oder als freies, gefäß-anastomosiertes Transplantat (Hallock und Rice, 1988) verpflanzt wurden.

1.2 Vorteil der defektnahen Expansion gegenüber Gewebstransplantaten

Zur primären Versorgung von Weichgewebsdefekten wie sie z.B. nach Exzision von Hauttumoren oder verbrennungsbedingten Narbenfeldern vorkommen, hat sich in den letzten 20 Jahren zunehmend die Deckung durch Schwenklappen-Bildung im Anschluss an eine defektnahe Gewebeexpansion etabliert. Der resultierende Flächengewinn erlaubt einen Primärverschluss mit qualitativ gleichwertigem Gewebe. Dies bietet, im Gegensatz zu freien (z.B. Vollhaut, Spalthaut) oder gestielten Transplantaten (z.B. M. Pectoralis major-Lappen), in ästhetischer und funktioneller Hinsicht die besten Resultate, da auf diese Weise die oftmals unterschiedliche Farbe und Struktur des

Transplantates einer defektfernen Spenderregion umgangen werden kann und dem Patienten die zusätzlichen operativen Eingriffe und Narben erspart bleiben können (Beasley, 1998).

1.3 Der Ballonexpander - ein hydraulisches System

Die ersten Expandersysteme, welche auch noch heute eingesetzt werden, wirken nach dem hydraulischen Prinzip. Dabei wird ein größengeeigneter Ballonexpander, nach Hautinzision und Präparation einer entsprechenden Höhle, an der zuvor festgelegten Stelle implantiert. Zur Füllung des Expanders wird ein Ventil benötigt, das aus Gründen der Infektionsprophylaxe expanderfern, in einem möglichst bewegungsarmen Areal gelagert werden sollte.

Bereits bei der Implantation sollen die Expander aus zwei Gründen zu ca. 10 – 20 % ihres Nennvolumens mit Kochsalzlösung gefüllt werden (Siegert und Weerda, 1994):

1. Die sich bildenden Falten (des Expanders) können sich bei einer geringen Füllung verschieben und der Hautspannung ausweichen. Dadurch können innere Drucknekrosen während der Einheilungsphase vermieden werden.
2. Die sofortige Füllung verkleinert den Hohlraum der Expandertasche und reduziert damit die Bildung von Hämatomen. Zusätzlich sollte jedoch eine Hochvakuumdrainage eingelegt werden (Mohadjer et al., 1993).

Je nach Zielsetzung und angewendeter *Expansionsart* (1.3.1) erfolgt dann eine regelmäßige Nachfüllung des Ballonexpanders. Die Menge des zu applizierenden Nachfüllvolumens wird dabei anhand klinischer Kriterien wie Spannung, Abblassung der Haut (Münker, 1988; Neumann, 1957; Radovan, 1982a) oder Schmerzäußerungen des Patienten (Argenta, 1985a) ermittelt.

1.3.1 Zeitabhängige Expansionsarten hydraulischer Ballonsysteme

In Abhängigkeit von dem zeitlichen Vorgehen unterscheiden Siegert und Weerda (1994) *drei verschiedene Expansionsarten* mit ganz unterschiedlichen biologischen Wirkungen:

1.3.1.1 Die intraoperative Expansion

Bei der *intraoperativen Expansion* erfolgt die Füllung des Expanders so lange, „bis die Haut blass wird“ (Sasaki, 1987, 1988). Um druckbedingte, hypoxische Gewebeschäden zu vermeiden, muss diese Expansionsform im intermittierenden 5-Minuten-Rhythmus durchgeführt werden und dies für maximal 2 Stunden.

Allerdings resultiert daraus – entgegen der Annahme Ssakis (1987, 1988) – keine neue, chirurgisch verwertbare Haut, sondern lediglich eine langsame sowie schonende und blutungsarme, subcutane Mobilisation (Mackay et al., 1990; Siegert et al., 1993).

1.3.1.2 Die Kurzzeitexpansion

Die *Kurzzeitexpansion* wird für wenige Tage bis zu ca. 2 Wochen durchgeführt. Nach intraoperativer Primärfüllung mit 10 – 20 % des Sollvolumens wird der Expander (etwa eine Woche später) ein zweites Mal nachgefüllt bis die Haut gespannt wirkt, abblasst oder der Patient über Schmerzen klagt.

Das Resultat dieser Methode ist eine leichte, subcutane Mobilisation mit gesteigerter Mikrozirkulation des betreffenden Areals, die auf den hypoxiebedingten Wachstumsstimulus des Gefäßsystems zurückzuführen ist (Siegert und Weerda, 1994).

Im Anschluss an die intraoperative- resp. an die Kurzzeitexpansion wird die Haut, nach plastisch-chirurgischen Grundsätzen, wie nicht-expandierte Haut behandelt. Ob der dafür vergleichsweise hohe operative und zeitliche Aufwand gerechtfertigt ist, unterliegt der Einzelfallentscheidung (Siegert und Weerda, 1994).

1.3.1.3 Die Langzeitexpansion

Der Begriff der „klassischen“ *Langzeitexpansion* geht auf Neumann (1957) zurück. Hierbei wird der Expander, nach Primärfüllung und einer Einheilzeit von 1-2 Wochen, in wöchentlichen Abständen gefüllt. Je nach Größe der für die Rekonstruktion erforderlichen Hautfläche, müssen hier mehrere Wochen bis Monate angesetzt werden. Aber diese Form der Expansion führt zur Bildung neuer, chirurgisch verwertbarer Haut sowie zur Bildung einer Bindegewebskapsel, die beide für die geplante plastisch-rekonstruktive Behandlung zur Verfügung stehen.

1.3.2 Übergang zu einer neuen Generation von Gewebeexpandern

Hydraulische Expandersysteme sind in vielerlei Hinsicht mit Nachteilen behaftet. Vor allem benötigen sie ein expanderfern implantiertes Portsystem zum Auffüllen des entsprechenden Ballons. Daraus resultieren verlängerte OP-Zeiten bei der Im- und Explantation, größere postoperative Schmerzen, längere Wundheilungsphasen, zusätzliche Narben, Druckspitzen mit Gewebehypoxie bei jeder Injektion von Kochsalzlösung sowie regelmäßige, zum Teil schmerzhaft, transcutane Füllungspunktionen, die eine gute Compliance des Patienten erfordern und für diesen auch teilweise einen hohen Aufwand (Zeit, Entfernung, Kosten) für die Einhaltung der Auffüllungsintervalle in der ambulanten Sprechstunde bedeuten. Weiterhin haftet dem Portsystem ein erhöhtes Infektionsrisiko durch die mögliche, transcutane Verschleppung von Hautkeimen an. Letztlich ist häufig sogar das Auffinden des subcutan implantierten Portes schwierig (z. B. im Bereich der behaarten Kopfhaut) und bei Kleinkindern oft nur mit Hilfe von Kurznarkosen möglich.

Zusammengefasst entsprechen hydraulische Expandersysteme nur bedingt den Anforderungen für eine optimale, komplikationslose Dehnung und Gewebeneubildung der Haut, denn hierfür ist eine allmähliche, kontinuierliche und damit schonende Druckentfaltung gefordert wie es die Untersuchungen von Baker (1991) sowie Baker und Swanson (1990) gezeigt haben. Dies führte in den letzten 6 Jahren zu der Entwicklung eines neuen Prinzips der Gewebeexpansion, basierend auf der Wirkung osmotischen Drucks.

1.4. Osmotisch aktive Hydrogelexpander im Überblick

Nach den Vorarbeiten von Wiese (1993, 1998, 1999, 2001) stehen mittlerweile neuartige Gewebeexpander zur Verfügung, die heute, nach der erfolgreichen Testung im Tierversuch, von der Firma „osmed^{gmbh}“ (Ilmenau, Deutschland) hergestellt und vertrieben werden. Wiese entwickelte dabei ein System, das die manuellen Injektionen von Flüssigkeit zur Volumenexpansion überflüssig macht und über einen definierten Zeitraum zu einer kontinuierlichen Druck- und Volumenzunahme durch Aufnahme von Gewebsflüssigkeit führt.

Möglich wird dies durch das Wirkprinzip der Osmose (1.4.1) in Verbindung mit dem Quellverhalten von Gelen bei Flüssigkeitsaufnahme (1.4.3).

Nach Angaben der Firma osmed^{gmbh} ist der Quellungsfaktor, also das Ausmaß des maximal zu erwartenden Volumenzuwachses, durch chemische Modifikation des Kolloids zwischen 3 und 12 einstellbar und lässt somit das maximale Endvolumen des jeweiligen Expanders vorhersehen. Das einmal erreichte Endvolumen eines implantierten Expanders bleibt stabil (Bergé et al., 2001; Ronert et al., 2004; Wiese, 1998).

Die **erste Generation** der Hydrogelexpander (MMA-VP-Expander, siehe 1.4.3) wurde in Deutschland seit 1999 in klinischen Studien eingesetzt und untersucht. Die Ergebnisse von Bergé et al. (2001) zeigten, dass mit diesem Verfahren expandierte Haut zum Verschluss der Spenderregion für ein Radialislappen-Transplantat gewonnen werden konnte, die sehr zufriedenstellende kosmetische Endresultate für die volare Unterarmregion lieferte. Zudem waren die MMA-VP-Expander einfach zu im- und explantieren, was die OP-Zeit, im Vergleich zur Anwendung hydraulischer Expander, reduziert. Bacskulin et al. (2000) und Schittkowski et al. (2003) nutzen diese Form der Expansion zur Erweiterung der verkleinerten, bindegewebigen Orbitahöhle bei kongenitaler klinischer Anophtalmie. Eine Follow-up-Studie über sechs Jahre konnte zeigen, dass, unter Verwendung der richtigen Expandergröße, ein durchschnittliches Orbitawachstum von 65 % im Vergleich zu einem Gesunden stimuliert werden konnte und die ästhetischen Resultate sehr zufrieden stellend waren (Gundlach et al., 2005). Ronert et al. (2003, 2004) setzten das Verfahren zur Brustrekonstruktion nach Mastektomie und zur Korrektur der tubulären Brust ein. Außerdem wurden Gesichtstumoren sowie Narben- und Naevuserscheinungen behandelt.

Bergé et al. (2001) und Ronert et al. (2004) beschrieben in einigen Fällen jedoch auch Komplikationen bei Anwendung der ersten Generation dieser Hydrogelexpander. Diese waren auf die schnelle Volumenzunahme, besonders in der Anfangsphase, kurz nach Implantation, zurückzuführen.

Um dieses Problem zu vermeiden und dadurch das Anwendungsspektrum sowie die Gewebeverträglichkeit zu erweitern, wurden 2001, nach den Vorschlägen und Ergebnissen von Bergé et al. (2001), die Osmo-Expander der **zweiten Generation** eingeführt, welche nun mit einer einhüllenden und gelochten (perforierten) Silikonmembran ausgestattet waren. Das zugrunde liegende Material dieser Silikonhülle entspricht dem der bekannten hydraulischen Expandersysteme. Die spezielle

Perforation und Größe dieser Hülle soll die schnelle Volumenzunahme bremsen und so der Operationswunde - in der initialen, vulnerablen, postoperativen Phase - Zeit zur Heilung verschaffen. Damit könnte die Möglichkeit bestehen, beispielsweise größere Expander für den Einsatz zum Verschluss des Donordefektes (nach Hebung eines Radialislappens) bereitzustellen.

Weitere vergleichende In-vivo-Untersuchungen über die Unterschiede zwischen den MMA-VP-Expandern der ersten und der zweiten Generation liegen derzeit noch nicht vor. Deshalb soll diese Arbeit in einer tierexperimentellen Studie die von Bergé et al. (2001) geforderten Änderungen sowie die von Ronert et al. (2004) beschriebenen Unterschiede bzgl. der Expansionsgeschwindigkeiten überprüfen und gleichzeitig histologische Daten über eventuelle Fremdkörperreaktionen liefern.

1.4.1 Osmose und osmotischer Druck – physiologische Grundlagen

Unter Osmose (griechisch: osmo = verschieben, stoßen) wird ein Konzentrationsausgleich zweier unterschiedlich konzentrierter und durch eine semipermeable Membran getrennter Lösungsmittelmoleküle verstanden, wobei Lösungsmittelmoleküle unidirektional in das Kompartiment höherer Konzentration diffundieren.

Durch den Lösungsmiteleinstrom wird die Konzentration des nicht permeierenden, gelösten Stoffes herabgesetzt. Befindet sich die höher konzentrierte Lösung in einem geschlossenen System, so wird durch die dabei entstehende Volumenzunahme ein hydrostatischer Überdruck erzeugt, der dem Verdünnungsstreben entgegen wirkt (Neumüller, 1985). Der Druck, der aufgebracht werden muss, um den Lösungsmiteleinstrom gerade zu unterbinden, ist der osmotische Druck. Dieser stellt zunächst nur eine fiktive, potentielle Größe dar, aber durch den Flüssigkeitseinstrom in den Raum höherer Konzentration entsteht ein hydrostatischer, realer Druck, mit dem (Expansions-) Arbeit verrichtet werden kann.

Als Vorbild für einen selbsttätig arbeitenden und durch osmotische Kräfte induzierten Gewebeexpander kann die Art der Volumenzunahme von Zysten und Abszessen angesehen werden (Cottier, 1980).

1.4.2 Entwicklung des osmotisch-aktiven Gewebeexpanders

Den ersten Ansatz zu einem solch neuen Dehnungssystem machten Austad und Rose (1982 a) mit der Beschreibung eines Expanders, dessen Volumenzunahme durch osmotischen Druck hervorgerufen wurde. Dabei nahm der mit einer hyperosmolaren Kochsalzlösung gefüllte Expander Gewebewasser durch seine elastische Silikonmembran auf und bewirkte so eine kontinuierliche Dehnung der darüber liegenden Haut, deren Qualität als hervorragend angegeben wurde.

Diese Methode wurde damals wegen der langen Füllungsdauer und der Gefahr von Gewebstnekrosen bei versehentlichem Austritt der hyperosmolaren Flüssigkeit nicht weiter verfolgt (Austad und Rose, 1982; van Rappard, 1988).

Erst 1998 nahm Wiese das Prinzip dieser Idee wieder auf. Er untersuchte und entwickelte ein durch osmotische Kräfte induziertes, selbsttätiges System zur Gewebeexpansion, das heute durch die Firma osmed^{gmbh} (Ilmenau, Deutschland) in verschiedenen Größen und Formen angeboten wird (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Hydrogelexpander der Firma osmed^{gmbh}

1.4.3 Wirkungsweise des osmotisch-aktiven Gewebeexpanders

Dieses neue, selbsttätige System basiert auf einem osmotisch wirksamen Hydrogel, welches ein Copolymerisat aus Methylmethacrylat (MMA) und N-Vinylpyrrolidon (VP) ist. Als Gel wird eine Stoffklasse bezeichnet, deren Aggregatzustand zwischen dem eines Festkörpers und dem einer Flüssigkeit liegt. Gelsysteme aus polymeren Netzwerken können hierbei als osmotische Systeme aufgefasst werden, bei denen die notwendige semi- bzw. selektivpermeable Membran und die hyperosmolare Lösung identisch sind. Der Fähigkeit einer beträchtlichen Volumenzunahme dieser Gele durch Flüssigkeitsaufnahme liegen osmotische Kräfte zugrunde, die eine Konzentrationsminderung der polymeren Ketten und deren ionisierter Anhängseln anstreben (Wiese, 1998). Im wasserfreien Zustand ist das Gel (der Expander) ein solider Kunststoffkörper, dessen Ausmaße lediglich ca. 8 % seines Endvolumens entsprechen. Er kann somit zügig und unproblematisch implantiert werden. Nach erfolgter Implantation absorbiert dieser Osmo-Expander in den folgenden sechs bis acht Wochen Wundsekret sowie interstitielle Flüssigkeit und erreicht dadurch am Ende ein stets konstantes Volumen (Bergé et al., 2001; Ronert et. al, 2004; Wiese, 1998). Außerdem erzeugt er auf diese Weise einen Druck, der zur Gewebeexpansion führt. Die Gewebeverträglichkeit des MMA–VP–Copolymerisates ist, da es als Kontaktlinsenmaterial schon lange Verwendung findet, ausführlich untersucht und zeigt keine toxischen oder systemischen Effekte (Wiese et al., 2001).

1.5 Vorteile osmotisch–aktiver Expander gegenüber hydraulischen Systemen

Die Vorteile, der erst in den letzten Jahren entwickelten, osmotisch wirksamen Expander zu den bekannten hydraulischen Systemen sind vielfältig und im Folgenden noch einmal zusammengefasst:

1. Auf ein Ventil zur regelmäßigen Expanderauffüllung und dessen expanderferne Implantation kann verzichtet werden.

Daraus resultiert:

- jede Form und Größe ist technisch realisierbar
 - eine Verkürzung der OP-Zeit bei Im- und Explantation
 - geringere postoperative Schmerzen, Wundheilungsphasen und Narben
 - Wegfall der regelmäßigen, schmerzhaften, transcutanen Füllungspunktionen
 - geringeres Risiko iatrogenen Infektionen
 - die Möglichkeit der Miniaturisierung der Expander mit gleichzeitiger Indikationserweiterung
 - Vermeidung notwendiger Kurznarkosen oder starker Sedierung von Säuglingen und Kleinkindern, allein für das Auffinden und die punktgenaue Injektion in das Füllventil
2. Nach Implantation sind keine Drainagen erforderlich.
 3. Ein minimal-invasiver Eingriff unter lokaler Anästhesie ist möglich.
 4. Druckspitzen durch Injektion von Kochsalzlösung und die dadurch bedingten, zeitweiligen Gewebhypoxien werden vermieden.
 5. Der Austritt von Kochsalzlösung ins Gewebe (durch Dichtigkeitsprobleme des Ventils) und die dadurch bedingte, ungewollte Abnahme des angestrebten Expandervolumens stellen kein Problem mehr dar.

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der MMA-VP-Expander gegenüber hydraulischen Ballon-Expandern

Eigenschaft	MMA-VP (Osmo-) Expander	Hydraulischer Expander
Ventil notwendig	nein	ja
OP-Zeit	↓	↑
Infektionsrisiko	↓	↑
Postoperative Schmerzen und Wundheilung	↓	↑
Postoperative Narben	↓	↑
Postoperative Wunddrainage	selten	häufig
Nachfüllinjektionen	nein	ja
Füllungsbedingte Druckspitzen im Gewebe	nein	ja
Möglicher Volumenverlust (durch Dichtigkeitsprobleme des Ventils)	nein	ja
Sedierung von Kleinkindern für die punktgenaue Ventilinjektion	entfällt	häufig
Miniaturisierungsmöglichkeit	ja	nein
Form- und Größenvarianz	jede Form und Größe ist realisierbar	beschränkt auf die Größe
Volumen-/Druckreduktion bei ischämischer Gewebsreaktion	nicht möglich (muss explantiert werden)	möglich durch Flüssigkeits-Reduktion im Ballon

1.6. Weiterentwicklung der Osmo-Expander zur zweiten Generation

Bei den ersten klinischen Anwendungen der ursprünglichen Generation osmotisch-aktiver Gewebexpander zeigten sich in einigen Fällen Wunddehiszenzen, die am ehesten auf die schnelle Volumenzunahme in der sensiblen Wundheilungsphase zurückzuführen waren (Ronert et al., 2004). Dies führte, nach den Anregungen von Bergé et al. (2001), zur Entwicklung der zweiten Generation von osmotisch-aktiven Hydrogelsystemen, die nun locker durch eine Silikonumhüllung eingeschlossen wurden, deren spezielle Perforation und Größe die anfängliche, schnelle Volumenzunahme bremsen und so der Operationswunde Zeit zur Heilung verschaffen sollte.

1.7 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit wird die Klärung folgender Fragen durch eine tierexperimentelle Untersuchung angestrebt:

1. Welche quantitativen und qualitativen Unterschiede bestehen zwischen den herkömmlichen Expandern und den neuen Expandern mit Silikonhülle, insbesondere im Hinblick auf das Volumenverhalten und die Expansion zu Beginn der Gewebedehnung (Kurvenverlauf)?
2. Ist die neue Generation der osmotischen Expander mit Silikonhülle in der Lage, im Gewebe zu expandieren und dabei eine sinnvolle und komplikationsfreie Gewebedehnung zu bewirken?
3. Lassen sich Fremdkörperreaktionen histologisch nachweisen und ergeben sich dabei Unterschiede zwischen den Expandern der ersten und der zweiten Generation?

2 Material und Methode

2.1 Methylmethacrylat – N-Vinylpyrrolidon – Hydrogelexpander

In Anlehnung an die früheren Untersuchungen von Bergé et al. (2001) wurden in dieser Arbeit rechteckige Expanderformen aus dem Sortiment der ersten Generation (siehe Seite 21, Abbildung 3) mit rechteckigen Expandern der zweiten Generation, die durch eine gelochte (perforierte) Silikonmembran eingehüllt sind (siehe Seite 21, Abbildung 4), verglichen. Beide Sorten dieser MMA-VP-Expandern werden von der Firma osmed^{gmbh} (Ilmenau, Deutschland) hergestellt und vertrieben.

Das Trockenvolumen dieser Expander beträgt 6 ml bei einer Höhe von 12 mm, einer Länge von 32 mm und einer Breite von 16 mm. In vitro (NaCl, 0,9 %) wird ein Endvolumen von 75 ml bei einer Höhe von 35 mm, einer Länge von 74 mm und einer Breite von 41 mm erreicht. Dabei gelten diese Werte für beide Expanderformen, mit dem Unterschied, dass die Osmoexpander der zweiten Generation locker durch die oben genannte, perforierte Silikonhülle umschlossen sind.

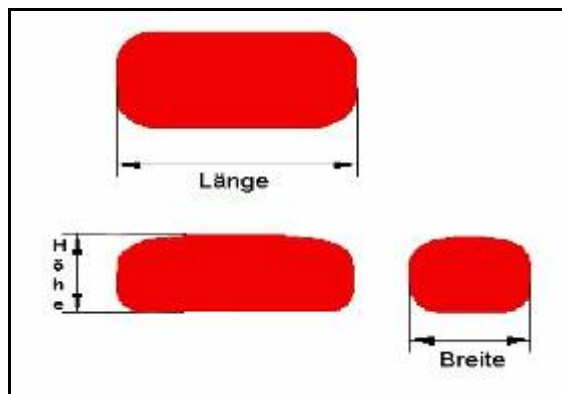


Abbildung 2: Darstellung von Länge, Höhe und Breite der Expander

	Volumen [ml]	Höhe [mm]	Länge [mm]	Breite [mm]
ungequollen	6	12	32	16
gequollen in 0,9 % NaCl-Lösung	75	35	74	41

Tabelle 2: Trocken- und in-vitro-Maße rechteckiger MMA-VP-Expander



Abbildung 3: Rechteckiger Expander ohne Silikonhülle



Abbildung 4: Rechteckiger Expander der 2. Generation (mit perforierter Silikonhülle)

2.2 Tierexperimentelle Untersuchungen

Die Genehmigung zur Durchführung der Tierversuche wurde gemäß § 8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes (Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren) bei der Bezirksregierung Köln beantragt und unter dem Aktenzeichen 50.203.2-BN 16 14/02 am 19.07.2002 erteilt.

2.2.1 Großtierversuche an vier Göttinger Minischweinen

Zur Beantwortung der unter 1.7 aufgeführten Fragen wurden in dieser Studie die Versuche an vier kastrierten Minischweinen männlichen Geschlechts durchgeführt. Die Tiere vom Typ „Mini-Lewe“ stammten aus der Zucht des Experimentellen Zentrums der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden, waren ca. ein Jahr alt und hatten ein mittleres Körpergewicht von ca. 41 kg. Die Tiere wurden während der gesamten Versuchszeit in den Großtierställen der Universität Bonn gehalten. Als Nahrung erhielten alle Schweine zweimal täglich Altromin 9023[®] (Altromin Gesellschaft für Tierernährung mbH, Lage, Deutschland). Wasser stand ad libitum an Selbsttränken zur Verfügung. Somit konnte für die Untersuchungen ein Tiermaterial genutzt werden, das unter gleichen Umweltbedingungen aufwuchs. Die tierärztliche und pflegerische Betreuung sowie die Durchführung der Inhalationsnarkosen übernahmen die Mitarbeiter der Sektion Chirurgische-Forschung des Universitätsklinikums Bonn. Alle weiteren prä- und postoperativen Maßnahmen wurden ebenfalls in den Räumen dieser Abteilung vorgenommen. Untersucht wurden jeweils fünf Expander bei jedem Tier, so dass insgesamt Ergebnisse von 20 Expandern beschrieben und ausgewertet werden konnten. Bei einem Tier wurden nur herkömmliche, osmotische Expander inseriert. Es diente somit als „Referenzschwein“. Bei zwei Tieren wurden jeweils fünf neue Expander implantiert, und an einem Tier versuchten wir eine direkte Gegenüberstellung durch Insertion von zwei Expandern mit Hülle, gegenüber drei Expandern ohne Hülle. Es wurden somit acht herkömmliche und 12 neue Expander untersucht.

2.2.2 Analgesie und Intubationsnarkose zur Im- und Explantation der Expander

Zur Sedierung der Tiere für den Transport in den OP-Saal und für die vorbereitenden Maßnahmen wie OP-Lagerung und Schaffung intravenöse Zugänge wurden (unter zusätzlicher Gabe von 0,5 mg Atropinsulfat[®] (B. Braun AG, Melsungen, Deutschland)), 2 mg/kg KG Rompun[®] 2 % (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) und 10 mg/kg KG Ketavet[®] 100 mg/ml (Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Deutschland) intramuskulär injiziert.

Zur Prämedikation bei Narkoseeinleitung wurden 2 ml Pancuronium 'Organon'[®] (Organon Teknika, Eppelheim, Deutschland), 5 ml Fentanyl B. Braun[®] 0,25 mg (B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) und 15 mg Dormicum[®] (Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) intravenös verabreicht. Als Basisinfusion diente Ringer-Lösung. Die Intubation erfolgte orotracheal mit Tuben der Größe 7,5 oder 8. Die Tiere wurden mit einer Kombination von ca. 0,6 – 0,8 Vol.% Forene[®] (Abbot, Wiesbaden, Deutschland) und einem Lachgas- / Sauerstoffgemisch im Verhältnis 2:3, durch den Respirator Dräger AV-1[®] (Fa. Dräger, Deutschland) kontrolliert beatmet. Während der Narkose erfolgte die kontinuierliche Überwachung der O₂-Sättigung durch Pulsoximetrie mit dem Pulsoximeter Capnomac Ultima[®] (Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg, Deutschland). Die endexpiratorische CO₂-Konzentration, die konstant zwischen 36 – 41 % gehalten wurde, wurde mit dem Capnometer Capnomac Ultima[®] (Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg, Deutschland) kontrolliert. Außerdem wurden die Herzaktionen mit einem S/5 Intensivmonitor (Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg, Deutschland) überwacht und dem Körpertemperaturabfall durch Lagerung auf einer Wärmematte (260V / 80W) der Firma TCM (Hamburg, Deutschland) vorgebeugt. Zur Infektionsprophylaxe erhielten alle Tiere intraoperativ Borgal[®] 7,5 % vet. Injektionslösung (Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) als i.v.-Antibiotikum.

2.2.3 Operatives Vorgehen bei der Implantation der Expander

Die operativen Eingriffe für die Im- und Explantation der Expander erfolgten unter aseptischen Bedingungen im Großtier-OP der Sektion Chirurgische-Forschung des Universitätsklinikums Bonn und wurden durch Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dieses Klinikums durchgeführt.

Zur Insertion der Expander wurden die Tiere in Intubationsnarkose an den entsprechenden Stellen zunächst rasiert und großflächig mit Braunovidon-Lösung® (B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) desinfiziert. Nach Bauchlagerung der Tiere wurden ungefähr 7 cm lange Inzisionen in der Haut und in der Subcutis am linken und rechten vorderen Rückenbereich, ca. 10 cm lateral der Mittellinie, vorgenommen (siehe Abbildung 5). Es folgte das Untertunneln der Subcutis mittels Face-Lift-Schere zur Bildung eines Implantatlagers. Anschließend wurden die Expander an den vorher markierten Stellen eingebracht und die Haut jeweils mehrschichtig mit resorbierbaren und nicht resorbierbaren Nähten verschlossen. Entsprechend erfolgte die Insertion im lumbalen Rückenbereich beidseits und im Stirnbereich.

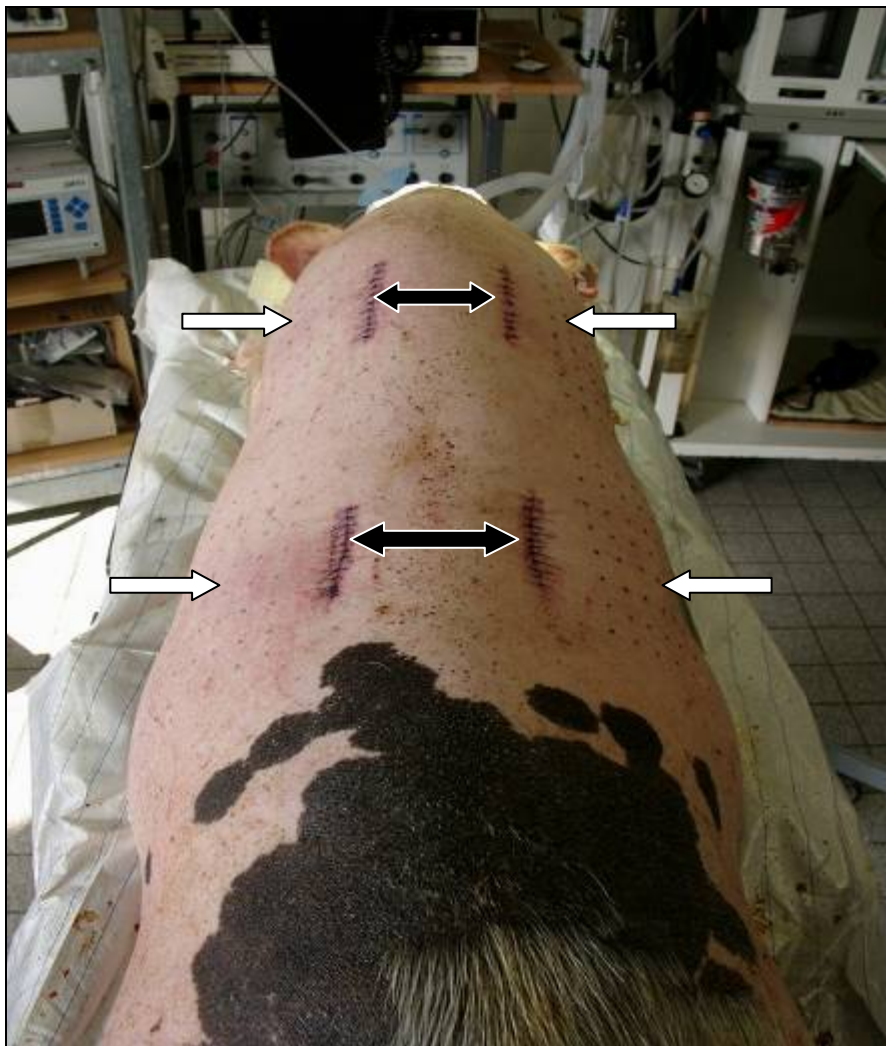


Abbildung 5: Z.n. Implantation von 4 Expandern am Schweinerücken

Die schwarzen Pfeile markieren die durch Naht verschlossenen Inzisionslinien.
Die weißen Pfeile zeigen das Implantatlager mit mittig aufgebrachtem Punktraster.

2.2.4 Operatives Vorgehen bei der Explantation der Expander

Die Explantation der Expander erfolgte nach dem unter 2.3.1 aufgeführten Zeitschema. Die Tiere, denen im Abstand von sieben Tagen jeweils nur ein Expander entnommen wurde, wurden unter aseptischen Bedingungen sowie Analgosedierung mit 2 mg/kg KG Rompun® 2 % (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) und 10 mg/kg KG Ketavet® (Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Deutschland) i.m., operiert. Bei gleichzeitiger Explantation von mehr als zwei Expandern wurde das entsprechende Tier in Inhalationsnarkose, wie unter 2.2.2 beschrieben, operiert.

Am punctum maximum der klinischen Vorwölbung wurde die Haut markiert und anschließend spindelförmig und sehr vorsichtig exzidiert, um eine eventuelle, iatrogene Verletzung der Expanderoberfläche auszuschließen. Nach stumpfer Präparation in Richtung Expander, konnte dieser schnell aufgefunden und problemlos explantiert werden (siehe Abbildung 6). Darauf folgten Entnahmen von Gewebeproben aus dem bereits exzidierten Bereich. Im Falle gering sichtbarer Wölbung wurde die Hautexzision aus dem mittigen Bereich über der ehemaligen Expanderloge vorgenommen. Zusätzlich wurden Gewebeproben aus der den Expandern direkt anliegenden Schicht gewonnen. Abschließend wurde jedem Schwein einmalig ein Stück Haut entnommen, das aus einem nicht gedehnten Areal stammte und somit als Referenzpräparat diente. Sämtliche Gewebestücke wurden katalogisiert und, in Formalin fixiert, der histologischen Aufarbeitung zugeführt (siehe 2.4).



Abbildung 6: Expander mit Hülle, Z.n. Explantation 14 Tage post implantationem

2.3 Volumenbestimmung der Expander

2.3.1 Direkte Volumenbestimmung

Um das jeweilige Expansionsvermögen zu bestimmen, wurde nach jeder Explantation eines Expanders dieser mit einer Analysenwaage (Fa. Sartorius, Göttingen, Deutschland) gewogen und zusätzlich vermessen. Damit zur Auswertung verschiedene Quellungszeitpunkte vorlagen, sollten die Expander bei zwei Tieren am 7., 14., 21., 28. und 35. Tag nach der Operation entfernt werden. Es waren dies die Tiere, bei denen eines (Schwein-O) nur herkömmliche Expander und das zweite (Schwein-M) nur Expander mit Silikonhülle implantiert bekommen hatte. Bei dem direkten Vergleich zwischen beiden Expandertypen an einem Tier (Schwein-MO) sollten alle Expander 28 Tage belassen werden, um einen Vergleich des Endvolumens vornehmen zu können. Bei dem vierten Tier (Schwein-ML), welchem nur neue Expander implantiert wurden, untersuchten wir, wie sich das Volumen der Expander mit Silikonhülle bei längerem Belassen der Expander verhielt und beließen dafür drei Expander 35 Tage und zwei Expander 42 Tage lang in situ (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Zuordnung der Expander und geplanter Explantationszeitpunkt (Tag post OP)

	hr	hl	vr	vl	st
Schwein-O	ohne Hülle	ohne Hülle	ohne Hülle	ohne Hülle	ohne Hülle
Schwein-M	mit Hülle	mit Hülle	mit Hülle	mit Hülle	mit Hülle
Explantation	7	14	21	28	35
Schwein-MO	mit Hülle	ohne Hülle	mit Hülle	ohne Hülle	ohne Hülle
Explantation	28	28	28	28	28
Schwein-ML	mit Hülle	mit Hülle	mit Hülle	mit Hülle	mit Hülle
Explantation	42	35	42	35	35
Legende:	O: Ohne Hülle M: Mit Hülle L: long term h: hinten v: vorne l: links r: rechts st: Stirn				

2.3.2 Indirekte Volumen- und Flächenbestimmung

2.3.2.1 Markierung und Gipsabdruck

Die indirekte Volumenbestimmung wurde folgendermaßen durchgeführt: Nach Festlegung der späteren postoperativen Expanderlage wurde dieses Areal vor der Expanderinsertion mittels Schablone auf der zuvor rasierten Hautoberfläche markiert. Bei den ersten beiden Schweinen (Schwein-M und Schwein-MO) erfolgte diese Markierung durch eine 5 x 5 cm große Fläche, deren Eckpunkte sowie deren Mittelpunkt durch Tuschetätowierung dauerhaft gekennzeichnet wurden. Beim dritten und vierten Tier (Schwein-O und Schwein-ML) setzten wir mit Hilfe einer 16 x 16 cm großen Rasterschablone, jeweils im Abstand von 2 cm, entsprechende Tuschetätowierungen und erhielten somit 64 Markierungspunkte (siehe Seite 24, Abbildungen 5 und Seite 28, Abbildung 7).

Nach Insertion erfolgte bei allen fünf Expandern eine Abdrucknahme mit einem speziellen Abdruckgips (Dentalgips Typ I nach DIN 13911; 10325-rosa, Wiegelmann Dental, Bonn, Deutschland; siehe Seite 28, Abbildung 8 und Seite 30, Abbildung 9). Damit sich die markierten Punkte im Gipsabdruck später wiederfinden, wurden diese kurz vor jeder Abdrucknahme mit einem wasserfesten Filzschreiber (Edding 3000 Permanent Marker blau, Ahrensburg, Deutschland) punktförmig gefärbt. Im weiteren Verlauf wurden, unter Sedierung der Schweine mit 15 mg Dormicum® i.m. (Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland), Gipsabdrücke am 2., 4., 7., 10., 14., 17., 21., 24., 28., 31., 35., 38. und 42. Tag nach der Operation bzw. bis zum Zeitpunkt der Explantation, genommen und ausführlich beschriftet. Da wegen spontanem Verlust bzw. komplikationsbedingter, vorzeitiger Explantation von drei Expandern auch deren Abdrücke hinfällig waren, wurden insgesamt 181 von 190 geplanten Gipsabdrücken zur weiteren Vermessung erstellt (siehe Seite 29, Tabellen 4 bis 7). Diese Vermessung erfolgte durch dreidimensionales Scannen der Abdrücke mit anschließender digitaler Auswertung (siehe 2.3.2.3 ff.).



Abbildung 7: Schwein mit zwei markierten Expanderpositionen (8x8 Punkte)



Abbildung 8: Ausgehärteter und beschrifteter Gipsabdruck (Rücken hinten links)

Symbolerläuterung für die nachfolgenden Tabellen 4 bis 7:

- ✓ : Zeitlich geplanter und durchgeführter Abdruck
 ✓ : Zeitlich geplanter und durchgeführter Abdruck mit anschließender Explantation
 (✓) : Ordentlicher Abdruck, aber wegen defekter Hülle nur für Methodenvergleich gewertet
 ⊗ : Geplanter Abdruck, aber wegen vorzeitigem Verlust oder Explantation nicht durchgeführt
 oH : ohne Hülle mH: mit Hülle H: hinten V: vorne R: rechts L: links

Tabelle 4: Zeitabfolge der Abdrucknahme bei Schwein-O (nur Expander ohne Hülle)

	0	2	4	7	10	14	17	21	24	28	31	35	42	
Schwein-O HR	✓	✓	✓	✓										oH
Schwein-O HL	✓	✓	✓	✓	✓	✓								oH
Schwein-O VR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						oH
Schwein-O VL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				oH
Schwein-O Stirn	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		oH

Tabelle 5: Zeitabfolge der Abdrucknahme bei Schwein-M (nur Expander mit Hülle)

	0	2	4	7	10	14	17	21	24	28	31	35	42	
Schwein-M HR	✓	✓	✓	✓										mH
Schwein-M HL	✓	✓	✓	✓	✓	✓								mH
Schwein-M VR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						mH
Schwein-M VL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				mH
Schwein-M Stirn	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	⊗	⊗		mH

Schwein-M Stirn: Abdrücke nur bis Tag 28, da der Exp. zwischen dem 28. und 30. Tag spontan verloren ging

Tabelle 6: Zeitabfolge der Abdrucknahme bei Schwein-MO (Expander „mit“ und „ohne“ Hülle)

	0	2	4	7	10	14	17	21	24	28	31	35	42	
Schwein-MO HR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				mH
Schwein-MO HL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				oH
Schwein-MO VR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				mH
Schwein-MO VL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				oH
Schwein-MO Stirn	✓	✓	✓	✓	✓	✓	⊗	⊗	⊗	⊗				oH

Schwein-MO Stirn: Abdrücke nur bis Tag 14, da der Expander wegen Dehiszenz und Dislokation explantiert wurde.

Tabelle 7: Zeitabfolge der Abdrucknahme bei Schwein-ML (nur Expander mit Hülle, Langzeitversuch)

	0	2	4	7	10	14	17	21	24	28	31	35	42	
Schwein-ML HR	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	mH
Schwein-ML HL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	mH
Schwein-ML VR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	mH
Schwein-ML VL	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	mH
Schwein-ML Stirn	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	⊗	⊗	⊗				mH

Schwein-ML HR: Alle Abdrücke genommen, aber wegen defekter Hülle nur für Methodenvergleich gewertet (✓)

Schwein-ML VL: Alle Abdrücke genommen, aber wegen defekter Hülle nur für Methodenvergleich gewertet (✓)

Schwein-ML Stirn: Abdrücke nur bis Tag 17, da der Exp. wegen Wunddehiszenz anschließend explantiert wurde.

2.3.2.2 Abdruckgips

Zur Abdrucknahme wurde Abdruckgips (Dentalgips Typ I nach DIN 13911, 10325-rosa, Wiegelmann Dental, Bonn, Deutschland) verwendet. Dieser besitzt eine sehr geringe Abbindezeit von ca. drei Minuten, bietet eine gute Detailwiedergabe und hat ein minimales Expansionsvermögen (Körber und Ludwig, 1993).

Das Pulver/Wasser – Mischungsverhältnis betrug bei jedem Abdruck 100 g : 50 ml.



Abbildung 9: Gipsabdruck mit Markierungen (Ansicht von innen)

2.3.2.3 Laserscanning – physikalische Grundlagen

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Verfahren zur indirekten Volumenbestimmung handelt es sich um ein berührungsloses System. Ein Laserstrahl mit der Wellenlänge von 635 nm wird senkrecht auf die zu vermessende Oberfläche projiziert und das reflektierte Licht anschließend durch eine optoelektronische Vorrichtung registriert (siehe Seite 31, Abbildung 10).

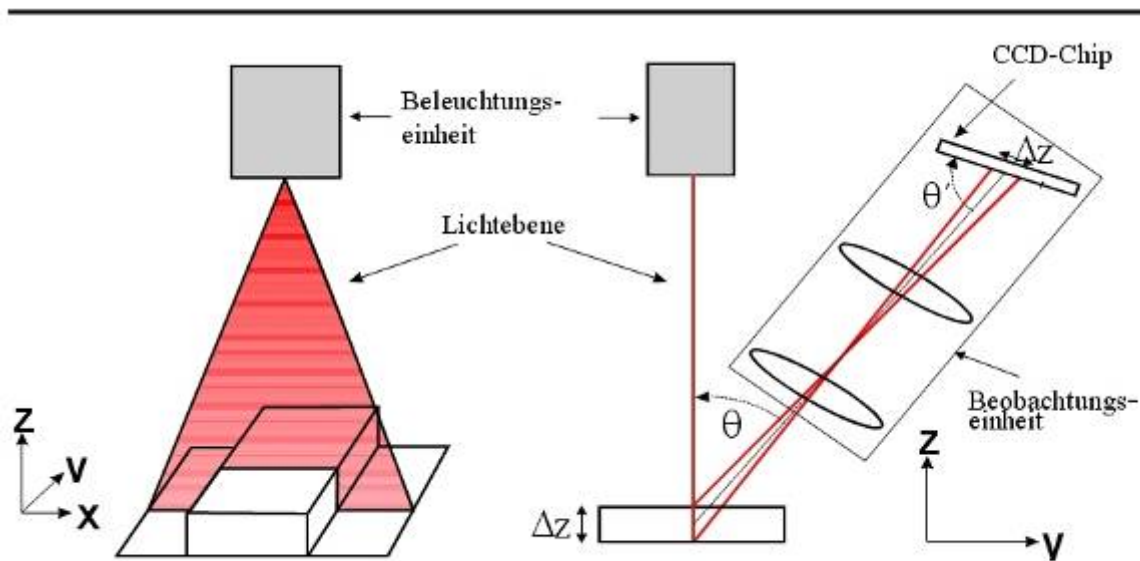


Abbildung 10: Funktionsprinzip des Lasersensors (nach Mehl, 1997)

Der reflektierte Laserstrahl trifft auf den CCD-Chip (Charge Coupled Device) mit dem Triangulationswinkel (θ) auf. Man kann sich den CCD-Chip vereinfacht als Aneinanderreihung kleiner Photodioden vorstellen, welche die ankommende Lichtintensität in Form von aktivierten Ladungsträgern speichern und bei entsprechenden Kontrollsignalen wieder abtransportieren.

Jede einzelne Photodiode stellt einen Bildpunkt dar, so dass das Bild, entsprechend der Baugröße der Photodioden, quantifiziert wird.

Höhenunterschiede (Δz), der zu vermessenden Oberfläche resultieren in einem vom Triangulationswinkel (θ) abhängigen Versatz (Δz) der auf dem CCD-Chip registrierten Lichtlinien (siehe Abbildung 11).

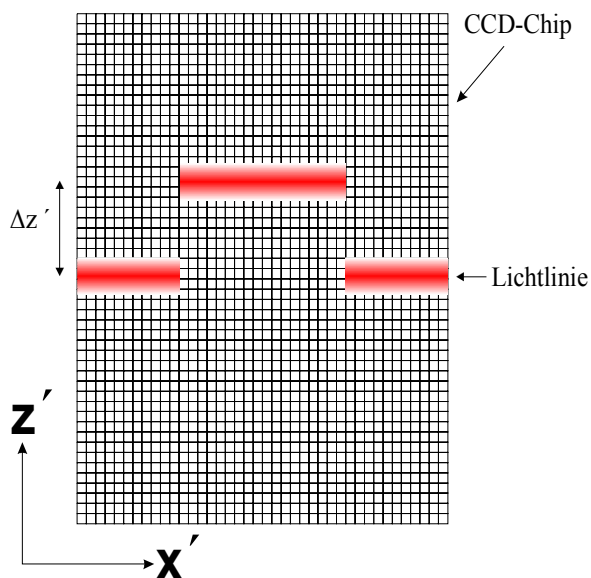


Abbildung 11: CCD-Chip mit Lichtlinie

Allgemein gilt zwischen dem Versatz $\Delta z'$ auf dem CCD-Chip, dem Triangulationswinkel θ und der Höhe Δz auf dem Objekt folgende Beziehung:

$$\Delta z' = \beta \cdot \Delta z \cdot \sin \theta$$

Hierbei gibt β den Abbildungsmaßstab des Systems an. Die Daten des aufgenommenen Oberflächenreliefs werden mit Hilfe eines so genannten Frame-Grabbers zu einem Computer übertragen. Nach Aufzeichnung einer Sektion wird das zu vermessende Objekt, ähnlich wie bei einem Tomographieverfahren, durch einen Schrittmotor weitertransportiert, sodass die danebenliegende Sektion aufgenommen werden kann. Die durch die Auflösung des CCD-Chip's limitierte Messgenauigkeit des Systems optimierte Mehl (1992) durch Subpixelinterpolation. Für die Praxis bedeutet dies, dass durch Interpolationsberechnungen, welche mittels eines komplexen Algorithmus' vollautomatisch und computergestützt durchgeführt werden, eine Auflösung in der Z-Achse (vertikal) von 5 μm erreicht werden kann. Die Auflösung in der x-Achse (lateral) beträgt 25 μm (durch den CCD-Chip limitiert), die maximal mögliche Auflösung in der y-Richtung (lateral) wird durch die Präzision und Schrittweite der Vorschubbewegung definiert und liegt im vorliegenden System bei 2 μm .

2.3.2.4 Scanvorgang im Laserscan 3D

Die ausgehärteten und getrimmten Gipsabdrücke wurden zur laseroptischen Vermessung auf einem Verschiebetisch, der eine schraubstockähnliche Einspannvorrichtung besitzt, fixiert. Die Abdrücke wurden dabei annähernd im 90°-Winkel zum auftreffenden Laserstrahl eingespannt. Die exakte Positionierung und Steuerung des Verschiebetisches (die Verschiebeschrittgröße betrug 25 μm (Auflösung in y-Richtung)) sowie die Datenerfassung erfolgte durch einen IBM-kompatiblen PC (Fujitsu Siemens Computers GmbH, Standort München, Deutschland), mit einer eigens dafür von Mehl, Hauptmann und Gloger (Mehl et al., 1996 a) entwickelten Software.

Die hierbei erfassten, dreidimensionalen Koordinaten wurden zur Weiterverarbeitung über eine Netzwerkverbindung auf einen UNIX-Rechner (Indy, Silicon Graphics, USA) übertragen, wo mit Hilfe des von Gloger entwickelten Computerprogramms „Match 3D®“ die Vermessung und Auswertung der Datensätze durchgeführt wurde.

2.3.2.5 Computergestützte Vermessung mit dem Programm „Match 3D®“

Das von Gloger und Häusler (1993) entwickelte Programm „Match 3D®“ ist in der Lage, die Datensätze eines Ausgangsmodells (Baseline) und des Nachfolgemodells (Follow-up), unabhängig von ihrer ursprünglichen Positionierung, im Laserscanner zu überlagern (Matching) und daraus einen Differenzdatensatz, dargestellt als Differenzbild, zu generieren (siehe Seite 34, Abbildung 12).

Ausgangspunkte für das Matching sind die Datensätze der dreidimensional vermessenen Oberflächen (Baseline und Follow-up). Die Lage der beiden Oberflächen zueinander ist normalerweise nicht bekannt. Sie können gegeneinander rotiert (3 Freiheitsgrade) und verschoben (3 Freiheitsgrade) sein.

Die Matching-Software hat nun die Aufgabe, die Rotations- und Translationsparameter so zu errechnen, dass sich korrespondierende Anteile der verschiedenen Ansichten weitestgehend überlagern. „Weitestgehend“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Bilder durch Rauschen, Messfehler, Abdruck- und Modellvariationen, unterschiedliche Lage der Gitterpunkte und Verschleiß nicht perfekt übereinstimmen. Deshalb wird versucht, durch eine iterative Annäherung eine möglichst hohe Übereinstimmung zu finden, was mit Hilfe des so genannten quadratischen Restfehlers geschieht.

Die Superpositionierung der Datensätze ist dann erfolgreich berechnet, wenn die Differenzwerte in Regionen, von denen a priori bekannt ist, dass keine Differenzen existieren, ein Rauschen nahe an der Messgenauigkeit des Sensors aufweisen. Nach erfolgreicher Superpositionierung wird das Differenzbild durch Subtraktion des Follow-up-Datensatzes vom Baseline-Datensatz gewonnen. In den Ausgangsbildern (Baseline und Follow-up) werden Höhenunterschiede durch unterschiedliche Graustufen dargestellt, im Differenzbild werden negative Höhendifferenzen durch verschieden intensive Rottöne und positive Differenzen durch Graustufen dargestellt (siehe Seite 34, Abbildung 12).

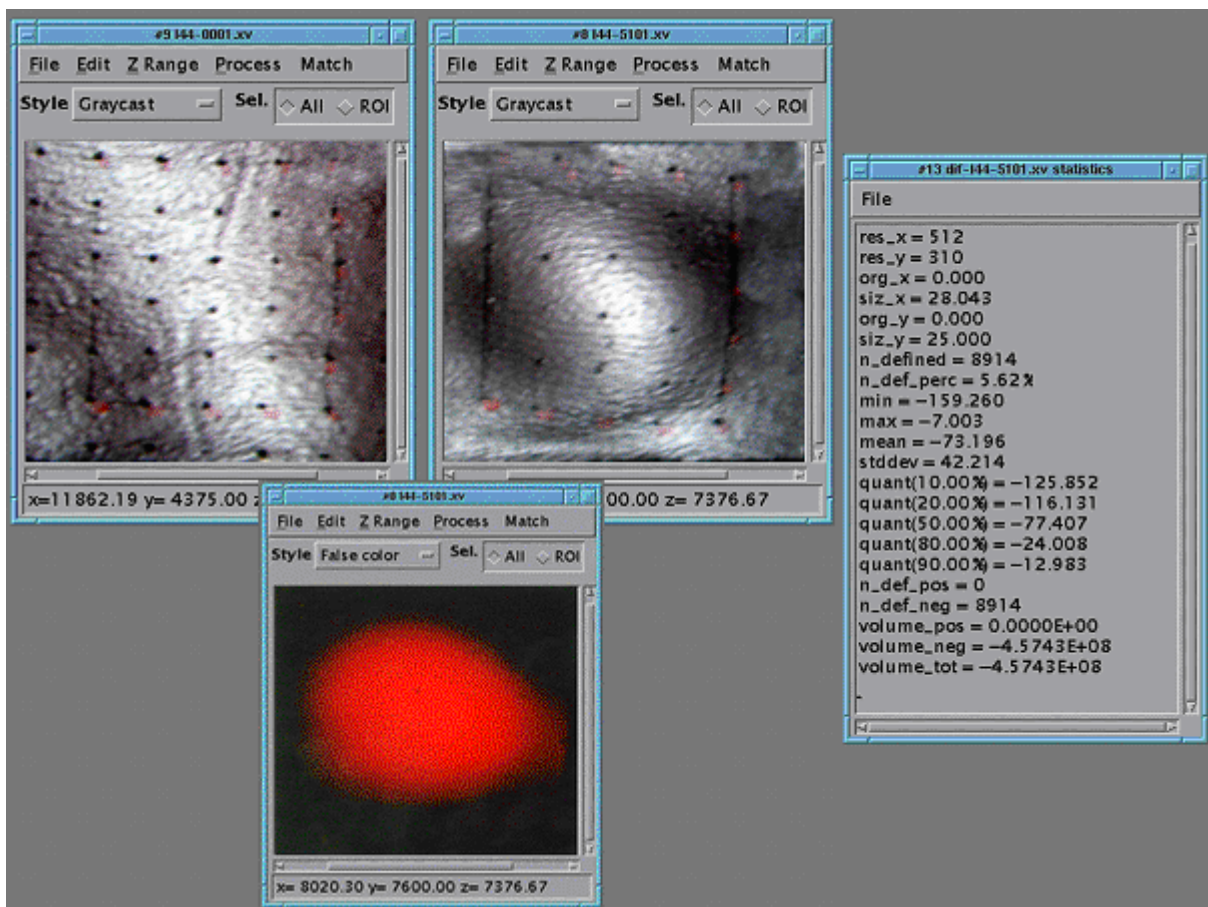


Abbildung 12: Screenshot mit Baseline (oben links), Follow-up (oben Mitte), Differenzbild (unten links) und Statistikdatei (rechts)

In Abbildung 12 sind die gescannten Baseline- und Follow-up Modelle (oben) sowie das errechnete Differenzbild (unten links) als Screenshot des Programms Match-3D® dargestellt. Rechts mittig ist die zum Differenzbild gehörige Statistik-Datei mit Berechnung des Volumenunterschiedes („volume_tot“) abgebildet.

2.3.2.6 Statistische Auswertung der Baseline und Follow-up-Datensätze

Das Differenzbild war die Grundlage für die weitere rechnerische Auswertung des Volumenverhaltens im entsprechenden Bereich der Gipsabdrücke. Mit der Matching-Software konnte durch statistische Berechnungen u. a. der totale Volumenunterschied, zwischen Baseline und Follow-up ermittelt werden.

Diese Statistikdateien wurden im ASCII-Format abgespeichert und konnten so zur Weiterverarbeitung direkt in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft® Excel 2002, Microsoft Corporation, Washington, USA) importiert werden.

2.4 Histologische Auswertung

Im Anschluss an jede Expanderexplantation wurden die dazugehörigen Gewebeproben entnommen. Dabei handelte es sich um annähernd keilförmig exzidierte Präparate, die in toto das Gewebe zwischen der Haut- und der Expanderoberfläche beinhalteten und jeweils aus dem zentralen Bereich über der Stelle mit der klinisch sichtbar größten Vorwölbung entstammten. Zusätzlich wurde eine Gewebeprobe aus dem Areal, das der Expanderoberfläche direkt anlag, entnommen. Jede Gewebeprobe wurde einzeln, direkt in entsprechend beschriftete und mit Formalin gefüllte Behälter gegeben, darin fixiert und bis zur weiteren Bearbeitung aufbewahrt.

2.4.1 Fixierung

Alle Präparate wurden für einen Zeitraum von vier Tagen bis zwei Wochen in 4 % gepufferter Formalinlösung bei Raumtemperatur fixiert (Lösungsansatz siehe 2.4.7).

2.4.2 Einbettung

Die fixierten Proben wurden anschließend im Gewebeentwässerungs- und -einbettautomaten „Tissue-Tek VIP 2000/3000“ der Firma Vogel (Medizinische Technik und Elektronik, Gießen, Deutschland) folgenden Bearbeitungsschritten unterzogen:

1.	70%iger Alkohol, 40 °C	1 Std.
2.	70%iger Alkohol, 40 °C	1 Std.
3.	80%iger Alkohol, 40 °C	1 Std.
4.	96%iger Alkohol, 40 °C	1 Std.
5.	96%iger Alkohol, 40 °C	1 Std.
6.	100%iger Alkohol, 40 °C	75 Min.
7.	100%iger Alkohol, 40 °C	75 Min.
8.	100%iger Alkohol, 40 °C	75 Min.
9.	Xylol, 40 °C	1 Std.
10.	Xylol, 40 °C	30 Min
11.	Paraffin, 60 °C	1 Std.
12.	Paraffin, 60 °C	1 Std.
13.	Paraffin, 60 °C	1 Std.
14.	Paraffin, 60 °C	1 Std.

Die Paraffineinbettung der Präparate in entsprechende Kunststoffküvetten erfolgte in der Paraffin-Ausgießstation „Tissue-Tek IV“ der Firma Vogel (Medizinische Technik und Elektronik, Gießen, Deutschland). Die Präparate wurden so zur Schnittfläche hin orientiert, dass nahezu alle vorhandenen Gewebsschichten in der Schnittebene zu liegen kamen.

2.4.3 Schnittanfertigung

Von den so entstandenen Paraffinblöcken wurden mit dem Rotationsmikrotom HM3559 der Firma Microm International GmbH (siehe 2.4.9) 5 µm dicke Serienschnitte angefertigt. Diese wurden für ca. 10 Min. in einem 42 °C warmen Streckbad gelagert. Anschließend wurden jeweils zwei Schnitte auf beschichtete Superfrostobjektträger (siehe 2.4.9) aufgezogen und dann auf einer Wärmeplatte bei 37°C gestreckt. In einem Wärmeschrank (siehe 2.4.9) erfolgte die endgültige Durchtrocknung aller Präparate für mindestens 24 Stunden bei 37 °C.

2.4.4 Entparaffinierung

Für die weiteren Untersuchungen wurde jeder zehnte Paraffinschnitt einer Präparatschnittserie nach folgendem, manuell durchgeführtem Verfahren entparaffiniert:

1.	Xylolersatz	10 Min.
2.	Xylolersatz	10 Min.
3.	100%iger Alkohol	5 Min.
4.	100%iger Alkohol	5 Min.
5.	90%iger Alkohol	5 Min.
6.	70%iger Alkohol	5 Min.
7.	Aqua dest.	5 Min.

2.4.5 Hämatoxylin – Eosin – (HE) – Färbung

Zur Übersicht wurden bei diesen entparaffinierten Präparaten zunächst Hämatoxylin-Eosin-Färbungen nach folgendem Protokoll durchgeführt:

1.	Mayer's Hämalaun	30 Sek.
2.	fließendes Leitungswasser	5 Min.
3.	Eosin	2 Min.
4.	Aqua dest.	1 Min.
5.	70%iger Alkohol	1 Min.
6.	90%iger Alkohol	1 Min.
7.	100%iger Alkohol	2 Min.
8.	100%iger Alkohol	2 Min.
9.	Xylol	2 Min.
10.	Xylol	2 Min.
11.	Eindeckeln mit DePeX	

Hämalaun und Eosin mussten alle drei Tage zwecks Entfernung von Schwebepartikeln und Ablagerungen manuell filtriert werden.

Bei dieser Färbung werden basophile Strukturen wie z.B. Nukleinsäuren im Zellkern blau dargestellt. Kollagenes Bindegewebe und azidophile Strukturen werden rötlich angefärbt.

2.4.6 Lichtmikroskopie und Histomorphologie

Die Histologische Begutachtung erfolgte mit Hilfe des Lichtmikroskops „Axioskop 2“ der Firma Zeiss (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland). Die fotografische Dokumentation der ab Kapitel 3.6 beschriebenen histologischen Abbildungen wurde mit dem Mikroskop „Leica TMA 6000“ und der daran angeschlossenen Digitalkamera „Leica DFC 320“ (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) sowie der dazugehörigen Computersoftware „Leica QWin Standart V3.00“ durchgeführt. Insgesamt standen 40 HE-Übersichtsfärbungen der Paraffin-Serienschnitte von 20 Haut- und 20 Bindegewebspräparaten aus vier Tieren zur Verfügung. Diese konnten acht Expandern ohne Hülle und 12 Expandern mit Hülle, im zeitlichen Verlauf der Explantationen, zugeordnet werden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anzahl der Haut- und Bindegewebspräparate, zugeordnet nach Zeit und Expanderart

Tag Art	7	14	17	21	28	35	42	gesamt
Ohne Hülle Haut	1	1+1 [■]		1	3	1		8
Ohne Hülle Bindegew.	1	1+1 [■]		1	3	1		8
Mit Hülle Haut	1	1	1 [■]	1	3+1 [▲]	1+1 [●]	1+1 [●]	12
Mit Hülle Bindegew.	1	1	1 [■]	1	3+1 [▲]	1+1 [●]	1+1 [●]	12
								40
Bemerkungen: ■ vorzeitig explantiert wegen Dehiszenz (Stirn) ▲ spontaner Expander-Verlust nach Dehiszenz (Stirn) ● Expander mit defekter Silikonhülle								

Zwei Stirnexpander (einer mit und einer ohne Hülle) mussten vorzeitig, wegen Wunddehiszenz, explantiert werden. Ein weiterer Stirnexpander (mit Hülle) ging spontan verloren und zwei Expander der neuen Generation zeigten zum Zeitpunkt der Explantation eine defekte Silikonhülle.

2.4.7 Liste der verwendeten Reagenzien

- 1.) 4 % gepuffertes Formalin:
 - Formol 40%ig
 - 0,1 ml Phosphatpuffer
 - Beides Mischen im Verhältnis 1:10
- 2.) Mayer's Hämalaun Merk 9249 (Merk KGaA, Darmstadt)
- 3.) Eosin gelblich Merk 15935, 1%ige wässrige Eosinlösung (Merk KGaA, Darmstadt)

2.4.8 Liste der verwendeten Chemikalien

Alkohole (70-100%ig)	Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
DePeX	Serva Elektrophoresis GmbH, Heidelberg, Deutschland
Eosinlösung, 1%ig, wässrig	Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Formol 40%ig	Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Hämalaun nach Mayer	Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Paraffin Histo-Comp	Fa. Vogel, Giessen, Deutschland
Xylol (echt)	Fa. Merk, Darmstadt, Deutschland
Xylolersatz XEM-200	Fa. Vogel, Giessen, Deutschland

2.4.9 Liste der verwendeten Geräte und Materialien

Deckgläser	Fa. Engelbrecht, Edermunde, Deutschland
Digitalkamera Leica DC 300F	Fa. Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland
Einbettautomat V.I.P. 2000/3000	Fa. Vogel, Giessen, Deutschland
Kontrolleinheit Leica CTR5000	Fa. Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland
Lichtmikroskop Axioskop 2	Fa. Zeiss, Jena, Deutschland
Lichtmikroskop Leica DM 5000 B	Fa. Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland
Paraffinausgießstation Tissue-Tek	Fa. Vogel, Giessen, Deutschland
Personal Computer Leica Q 550 IW	Fa. Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland
Software Leica QWin Standart V3.00	Fa. Leica Microsystems Imaging Solutions, Cambridge, UK
Superfrost Plus Objektträger	Fa. Menzel-Gläser, Deutschland
Wärmeplatte	Fa. Medax Nagel, Kiel, Deutschland
Wärmeschrank	Fa. Memmert, Göttingen, Deutschland

3 Ergebnisse

3.1 Klinik der Gewebeexpansion

Insgesamt wurden in dieser Studie 20 Osmoexpander untersucht. Acht gehörten der ersten Generation (ohne Hülle) an, die übrigen zwölf zählten zur zweiten Generation (mit Hülle). Alle Expander führten zu klinisch sichtbaren Hautdehnungen. Diese und der Effekt der „Autodrainage“ mit „Ansaugen“ der Haut durch den Gelexpander (Wiese, 1998), waren vor allem im Stirnbereich (aufgrund der hier vorhandenen dünneren Haut) gut zu beobachten (siehe Seite 41, Abbildung 13). Infektionen wurden nicht beobachtet. Zwei Expander (jeweils ein Stirnexpander aus der ersten und der zweiten Generation) mussten, wegen Wunddehiszenz im Nahtbereich und Dislokation in Richtung der Dehiszenz, vorzeitig explantiert werden (Tag 14 und Tag 17). Zwei Expander der zweiten Generation wiesen zum Zeitpunkt der Explantation (Tag 35 und Tag 42) eine defekte Hülle auf. Bei Schwein-M ging ein Stirnexpander der zweiten Generation, durch Wunddehiszenz, zwischen dem 28. und 30. postoperativem Tag spontan verloren und wurde nicht wieder aufgefunden.

Schwein	Expanderart	Expanderposition	Komplikation	Explantation
Schwein-MO	Ohne Hülle	Stirn	Dehiszenz und Dislokation	Vorzeitig am 14. Tag
Schwein-ML	Mit Hülle	Stirn	Dehiszenz und Dislokation	Vorzeitig am 17. Tag
Schwein-M	Mit Hülle	Stirn	Dehiszenz und Verlust	Verlust zw. 28. und 30. Tag
Schwein-ML	Mit Hülle	Vorne links	Hülle defekt	Planmäßig am 35. Tag
Schwein-ML	Mit Hülle	Hinten rechts	Hülle defekt	Planmäßig am 42. Tag

Tabelle 9: Tabellarische Auflistung der jeweiligen Expander mit Komplikationen bzw. Hüllendefekt



Abbildung 13: Schwein-O mit Stirnexpander 21 Tage nach Implantation

3.2 Direkte Methode der Volumenbestimmung

3.2.1 Expander-Volumenwerte im zeitlichen Verlauf

Die absoluten Volumenwerte der Expander ohne Silikonhülle, betrugen nach 7 Tagen 52 ml, nach 14 Tagen 70 ml, nach 21 Tagen 75 ml, nach 28 Tagen 75 ml und nach 35 Tagen 75 ml. Die entsprechenden Werte bei Schwein M (Expander mit Hülle) betrugen 36 ml, 45 ml, 49 ml und 56 ml (siehe Tabelle 10 und Diagramm 1).

Tage post implant.	Vol. Expander ohne Hülle [ml]	Vol. Expander mit Hülle [ml]
7	52	36
14	70	45
21	75	49
28	75	56
35	75	Verlust

Tabelle 10: Absolute Expandervolumina zum Explantationszeitpunkt

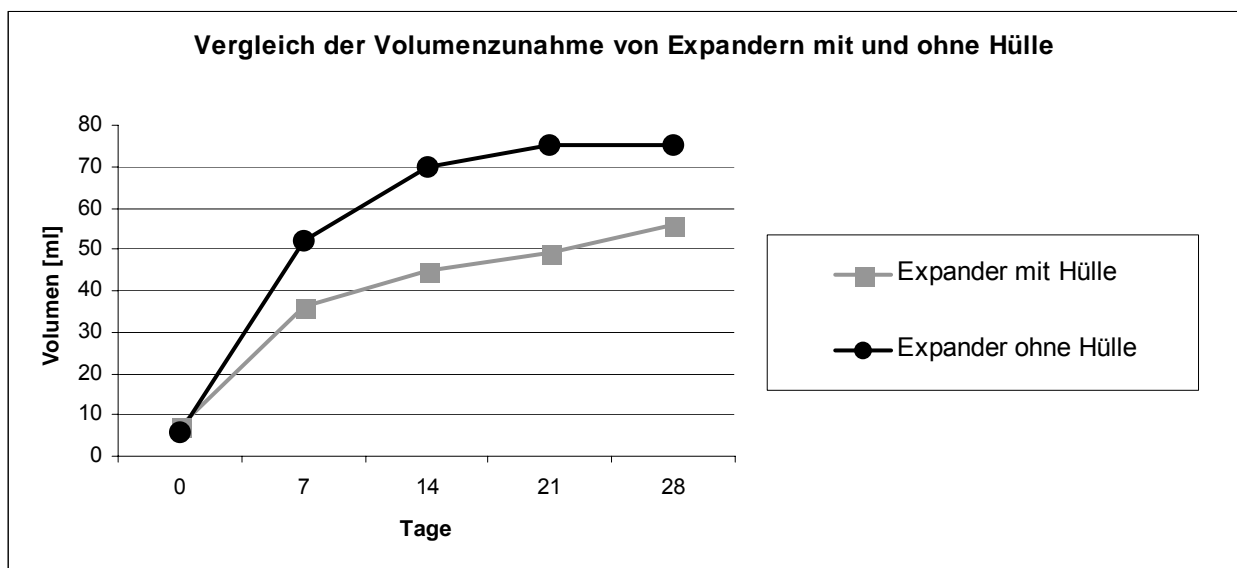


Diagramm 1: Volumenzunahme von Expandern mit und ohne Hülle (direkt gemessen)

3.2.2 Expander-Volumenwerte nach 28 Tagen

Da ein herkömmlicher Expander (Stirn) wegen Wunddehiszenz und Dislokation nach dem 14. postoperativen Tag vorzeitig explantiert werden musste und daher für weitere Vermessungen ausschied, verblieben jeweils zwei Expander für die nachstehenden Untersuchungen. 28 Tage nach Implantation betrugen die Volumina der herkömmlichen Expander 73 und 70 ml. Die Expander mit Silikonhülle hatten ein Volumen von 54 und 53 ml, so dass der Mittelwert der herkömmlichen Expander bei 71,5 ml, gegenüber 53,5 ml bei den neuen Expandern lag. Insgesamt zeigte sich also ein deutlich niedrigeres Endvolumen der Expander mit Silikonhülle am 28. Tag (siehe Tabelle 11 und Diagramm 2).

	Vol. Exp. ohne Hülle [ml]	Vol. Exp. mit Hülle [ml]
28 Tage post impl.	73	54
28 Tage post impl.	70	53
Mittelwert	71,5	53,5

Tabelle 11: Expandervolumina 28 Tage nach Implantation

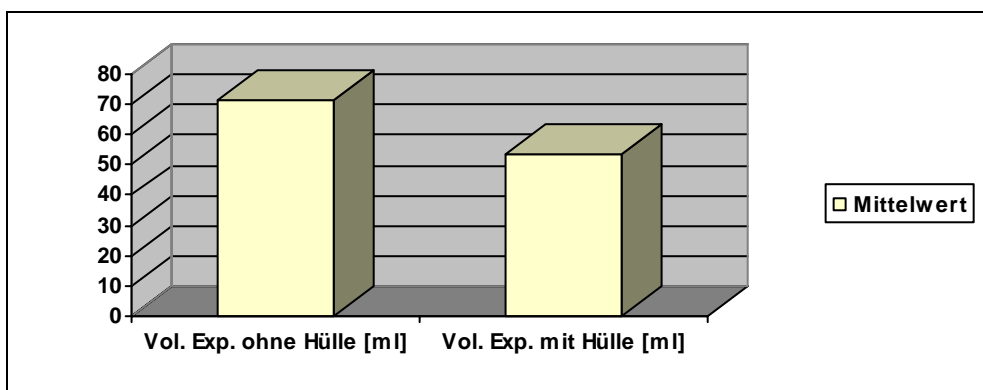


Diagramm 2: Gegenüberstellung der gemittelten Volumina von Expandern mit und ohne Hülle 28 Tage nach Implantation

3.2.3 Volumenwerte der Expander mit Hülle nach 35 und nach 42 Tagen

Von insgesamt fünf Expandern mit Hülle, die für den Langzeitversuch dem Schwein-ML implantiert wurden, musste ein Expander (Stirn), wegen Wunddehiszenz, am 17. postoperativen Tag vorzeitig explantiert werden, so dass zwei Expander nach 35 Tagen und zwei Expander nach 42 Tagen vermessen werden konnten. Allerdings zeigte sich zum Zeitpunkt der Explantation von Expander-VL-35-Tage und Expander-HR-42-Tage, eine defekte Silikonhülle. Deren Volumina sind zwar bestimmt worden, die Werte wurden aber nicht in diese Vergleichsbetrachtung (Diagramm 3) miteinbezogen.

Nach 35 Tagen betrugen die Werte 57 ml und 58 ml*; nach 42 Tagen 60 ml und 62 ml*. Es zeigte sich also eine weitere Zunahme des Volumens der Expander mit Hülle nach dem 28. Tag (siehe Tabelle 12 und Diagramm 3).

	Vol. Exp. HL [ml]	Vol. Exp. VL [ml]	Vol. Exp. VR [ml]	Vol. Exp. HR [ml]
35 Tage post impl.	57	(58*)	--	--
42 Tage post impl.	---	---	60	(62*)

Tabelle 12: Volumenwerte der Expander mit Hülle nach 35 und 42 Tagen

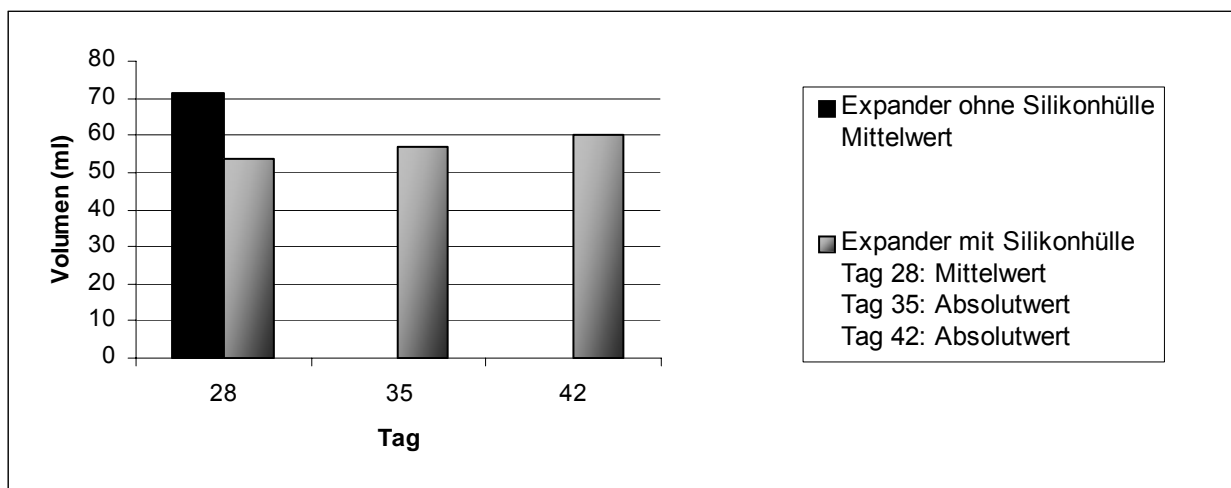


Diagramm 3: Volumenvergleich der Expander mit und ohne Hülle 28 Tage nach Implantation, mit gleichzeitiger Darstellung der Volumina der Expander mit Hülle am 35. und 42. Tag post implantationem

* Expander mit defekter Silikonhülle

3.3 Indirekt bestimmte Volumenwerte der Expander mit und ohne Hülle

Ausgewertet wurden die Gipsabdrücke von zwei Expandern mit Hülle an Schwein-ML (1x 35 Tage und 1x 42 Tage in situ) und von zwei Expandern ohne Hülle an Schwein-O (1x 21 Tage und 1x 28 Tage in situ). Insgesamt 43 Abdrücke.

Bei Schwein-ML wurden die Abdrücke des Stirnexpanders (Wunddehiszenz) sowie zweier Rückenexpander (defekte Silikonhülle) nicht gewertet.

Bei Schwein-O wurden die Abdrücke des Stirnexpanders (wegen jetzt fehlender Vergleichsmöglichkeit) sowie zweier Rückenexpander (Verlagerung) nicht gewertet.

Die digitalen Daten der Gipsabdrücke von Schwein-M und Schwein-MO waren nicht zu matchen.

Die indirekt bestimmten Volumenwerte sind in Diagramm 4 als Mittelwerte dargestellt.

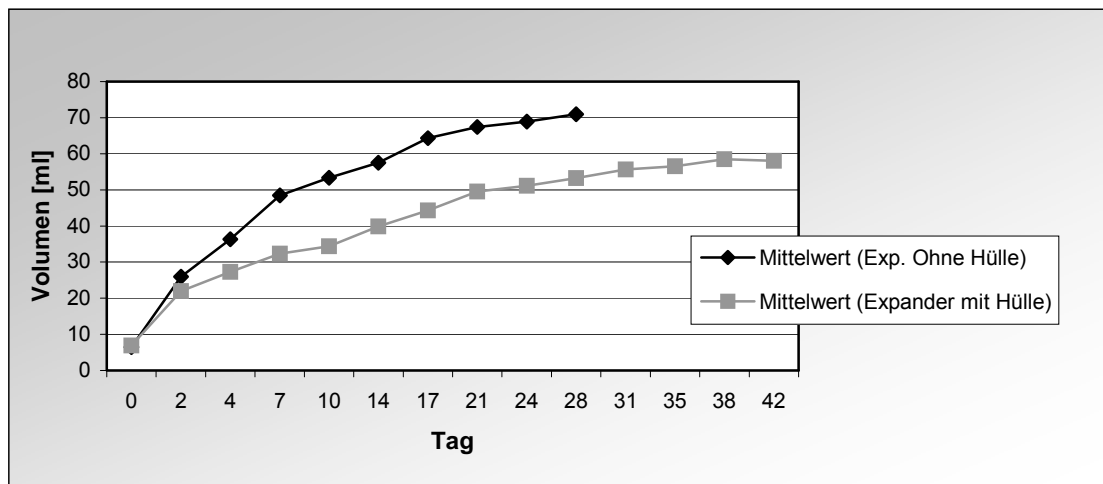


Diagramm 4: Vergleich der indirekt bestimmten, gemittelten Volumenwerte von Expandern mit und ohne Hülle

3.4 Vergleich der direkten und indirekten Methode zur Volumenbestimmung

Da in diesem Abschnitt die Ergebnisse der Endvolumenbestimmung durch die indirekte und direkte Methode zum Zeitpunkt der Explantation gegenübergestellt werden, lassen sich hierzu die Daten, der zuvor ausgeschlossenen Expander mit der defekten Silikonhülle (Schwein-ML) sowie des Kopfexpanders von Schwein-O, wieder miteinbeziehen.

Ein Vergleich zwischen direktem und indirektem Vorgehen war also bei sieben Expandern möglich (siehe Tabelle 13 und Diagramm 5).

	Tag	Vol. direkt (ml)	Vol. Scan (ml)	Differenz absolut (ml)	Differenz relativ (%)
Schwein-O					
Rücken vorne rechts	21	72	71	-1	-1,4
Rücken vorne links	28	73	71	-2	-2,7
Stirn	35	75	72	-3	-4,0
Schwein-ML					
Expander vorne links (Hülle defekt)	35	58	56	-2	-3,4
Expander hinten links	35	57	56	-1	-2,5
Expander vorne rechts	42	60	57	-3	-4,3
Expander hinten rechts (Hülle defekt)	42	62	61	-1	-1,8
Mittelwert				-1,9	-2,9
Standardabweichung				0,7	1,1
Konfidenzintervall des Mittelwertes				- 2,6 bis -1,3	- 3,9 bis -1,9

Tabelle 13: Volumenvergleich zum Explantationszeitpunkt nach Art der Volumenbestimmung

Der Mittelwert für die absolute Differenz zwischen beiden Messungen lag bei $-1,9$ ml mit einer Standardabweichung von $0,7$ ml und einem 95 % - Konfidenzintervall von $-2,6$ bis $-1,3$ ml.

Der Mittelwert für die relative Differenz betrug $2,9$ %, bei einer Standardabweichung von $1,1$ % und einem 95 % - Konfidenzintervall von $-3,9$ bis $-1,9$ %.

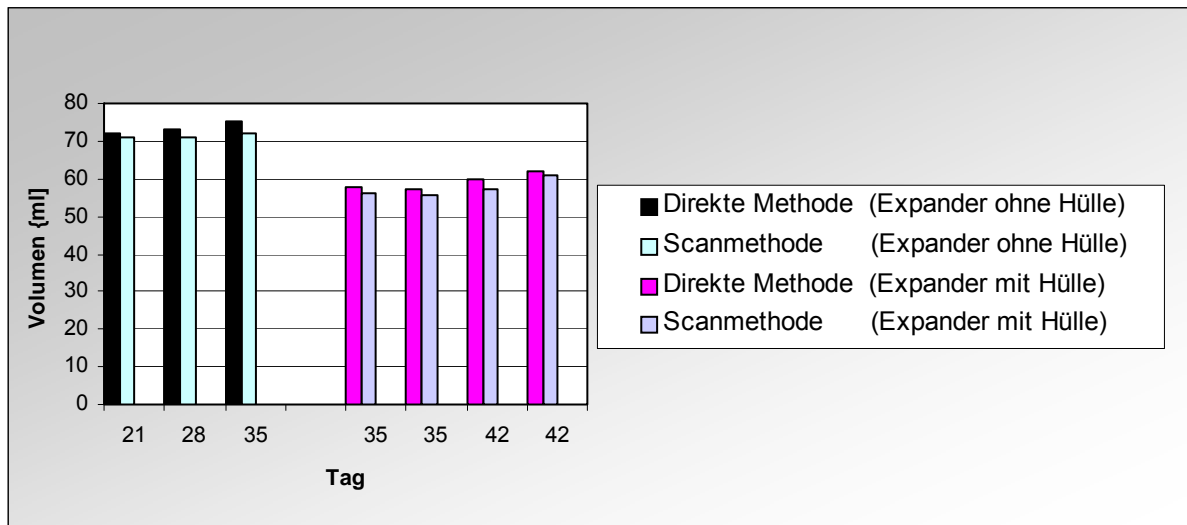


Diagramm 5: Darstellung der Volumina zum jeweiligen Explantationszeitpunkt nach Art der Volumenbestimmung

3.5 Histologie

3.5.1 Histomorphologie der Referenzhaut

In den Abbildungen 14 bis 17 (Seite 52 bis 54) wird der normale histologische Aufbau der Haut eines Minischweins exemplarisch dargestellt.

In **Abbildung 14** (Vergrößerung 200-fach) erkennt man oben die Epidermis mit teilweise abgeschilferten Stratum corneum sowie Anteile der sich anschließenden Dermis. Die weißen spaltförmigen Bereiche innerhalb der Dermis sind Schrumpfungsartefakte.

Abbildung 15 (Vergrößerung 100-fach) zeigt den Übergang der Dermis (oben) zum subcutanen Fettgewebe (untere Hälfte des Bildes). Innerhalb der Dermis ist ein Hautnerv axial angeschnitten (Pfeil).

In **Abbildung 16** (Vergrößerung 100-fach) erkennt man den bei Säugetieren vorhandenen Musculus panniculus carnosus. Dieser verläuft im unteren Drittel der Subcutis und ist beim Minischwein relativ schwach ausgeprägt.

Abbildung 17 (Vergrößerung 50-fach) zeigt das Ende der Subcutis und damit die basale Begrenzung des Referenzpräparates. Oben im Bild erkennt man den Musculus panniculus carnosus.

3.5.2 Histomorphologie gedehnter Haut im zeitlichen Verlauf

a) Histomorphologie gedehnter Haut nach sieben Tagen (Expander ohne Hülle)

Im Vergleich zum Referenzpräparat zeigte sich nach sieben Tagen im oberen Anteil der Cutis keine fassbare, histologisch-morphologische Veränderung.

Jedoch zu der Expander gewandten Seite hin erkennt man eine ausgeprägte, zellreiche, bindegewebige Verdickung mit geringer entzündlicher Infiltration aus überwiegend leukocytären Zellen im Bereich der subcutanen Septen (**Abbildung 18**, Vergrößerung 50-fach).

In **Abbildung 19** (Vergrößerung 400-fach) erkennt man deutlich vermehrt auftretende, eosinophile Granulocyten und Makrophagen.

b) Histomorphologie gedehnter Haut nach sieben Tagen (Expander mit Hülle)

Im Vergleich zum Referenzpräparat zeigte sich auch in der Haut über dem Expander mit Hülle nach sieben Tagen im oberen Anteil der Cutis keine fassbare, histologisch-morphologische Veränderung. Auffällig hingegen war, dass im Vergleich zum Hautpräparat des Schweins, welches einen Expander ohne Hülle sieben Tage lang implantiert hatte, zur Expanderoberfläche hin, die bindegewebige Struktur deutlich ausgeprägter war und sich darin zudem sehr starke, leukocytäre Infiltrate und vermehrt ausgebildete Blutgefäße zeigten.

In der 25-fachen Vergrößerung (**Abbildung 20**) erkennt man deutlich die breite, zum Expander gewandte Zone des leukocytär infiltrierten Bindegewebes.

Abbildung 21 (Seite 56) zeigt in 200-facher Vergrößerung einen Ausschnitt aus dem basalen Randbereich desselben Präparates, das bereits in Abbildung 20 gezeigt wurde. Man erkennt hier (durch eine weiße Umrandung hervorgehoben) das leukocytär infiltrierte Bindegewebe und längs angeschnittene Blutgefäße (Pfeile).

Abbildung 22 (400-fache Vergrößerung, Seite 57) zeigt unter anderem Riesenzellen (graue Pfeile) und eosinophile Granulocyten (weiße Pfeile).

c) Histomorphologie gedehnter Haut nach 14 Tagen (Expander ohne Hülle)

Wie zuvor gab es im Vergleich zum Referenzpräparat in der Haut über dem Expander ohne Hülle auch nach 14 Tagen im oberen Anteil der Cutis keine fassbare, histologisch-morphologische Veränderung.

Abbildung 23 (Vergrößerung 200-fach, Seite 58) zeigt einen Ausschnitt des angrenzenden Gewebes zum Expander hin. Man erkennt die Tendenz zur bindegewebigen Strukturierung mit beginnender Parallelausrichtung der Fibrocyten und deren Ausläufer (weiße Pfeile). Das leukocytäre Infiltrat war im Vergleich zu dem Präparat, welches eine Woche zuvor aus der Haut über einem Expander ohne Hülle gewonnen wurde, deutlich geringer ausgeprägt. Am linken Bildrand erkennt man eine Riesenzelle (grauer Pfeil).

d) Histomorphologie gedehnter Haut nach 14 Tagen (Expander mit Hülle)

Weiterhin waren auch nach 14 Tagen in der Haut über dem Expander mit Hülle, im oberen Anteil der Cutis, keine fassbaren, histologisch-morphologische Veränderungen zu beobachten.

In 25-facher Vergrößerung (**Abbildung 24**, Seite 59) erkennt man bereits eine breite Kapselstruktur, wie sie vergleichsweise erst ab dem 21. postoperativen Tag in der Haut über dem Expander ohne Hülle zu sehen ist (**Abbildung 26**, Seite 61).

In **Abbildung 25** (Seite 60) erkennt man in 200-facher Vergrößerung, dass auch die Organisation und Parallelausrichtung des Bindegewebes und der Fibrocyten (schwarze Pfeile) hier fortgeschrittener ist als im Vergleichspräparat, welches ebenfalls nach 14 Tagen aus der Haut über einem Expander ohne Hülle gewonnen wurde (**Abbildung 23**, Seite 58).

e) Histomorphologie gedehnter Haut nach 21 Tagen (Expander ohne Hülle)

Wie vorhin bereits angesprochen, zeigte sich im Hautpräparat des Expanders ohne Hülle nach 21 Tagen eine deutliche bindegewebige Struktur mit geringer Vaskularisation, im Sinne einer organisierten Kapsel. Das leukocytäre Infiltrat in der Nähe des Musculus panniculus carnosus war nur noch wenig ausgeprägt und die Abgrenzung dieses Muskels nur noch schwer auszumachen, da er in das Bindegewebsstroma mit eingebunden zu sein schien (**Abbildung 26**, Seite 61). Auch in höheren Vergrößerungen findet man kaum noch Makrophagen oder Riesenzellen. An der dem Expander zugewandten Seite finden sich histologische Zeichen einer chronischen Entzündung wie sie bereits zu den o.g. Präparaten beschrieben wurden. Im oberen Anteil der Cutis sind weiterhin keine nennenswerten, histologisch-morphologische Veränderungen zu beobachten.

f) Histomorphologie gedehnter Haut nach 21 Tagen (Expander mit Hülle)

Die zur Untersuchung zu Verfügung stehenden HE-Präparate zeigten im Bereich des angrenzenden Kapselgewebes starke artifizielle Abscherungen, so dass hier zu Struktur und Beschaffenheit leider keine Aussagen gemacht werden konnten.

g) Histomorphologie gedehnter Haut nach 28 Tagen (Expander ohne Hülle)

Nach 28 Tagen zeigte dieses Präparat (**Abbildung 27**, Seite 62), im Vergleich zu der Gewebeprobe, die aus der Haut über einem Expander ohne Hülle eine Woche zuvor entnommen wurde, eine deutlich geringere Kapseldicke. Der Musculus panniculus carnosus war deutlich in der Subcutis abgrenzbar. Die Cutis und deren Einzelstrukturen wiesen auch nach vier Wochen keine auffälligen Besonderheiten auf (**Abbildung 28**, Seite 63), weder zu den entsprechenden Präparaten im vorherigen wöchentlichen Verlauf noch zur Referenzhaut. Die Subcutis stellte sich ebenfalls regelrecht dar und zeigte keine Hinweise auf Zelluntergänge oder andere Pathologien.

h) Histomorphologie gedehnter Haut nach 28 Tagen (Expander mit Hülle)

Die Haut über dem Expander mit Hülle zeigte nach 28 Tagen post implantationem im Bereich der dem Expander zugewandten Seite weiterhin das stabile Bild einer breiten bindegewebigen Kapsel (**Abbildung 29**, Seite 64). Der Musculus panniculus carnosus war gut erhalten und bildete nach apikal die Grenze zur Subcutis. Nach basal schien er in das fibröse Stroma integriert zu sein. Epidermis und Dermis wiesen eine normale Struktur auf, ohne Hinweise auf druckbedingte Zellschäden wie Ödembildung, Thrombosierung oder Nekrosen (**Abbildung 30**, Seite 65). Die Epidermis erschien, im Vergleich zum Referenzpräparat, ähnlich gefaltet und nicht verdickt. Die Subcutis (**Abbildung 31**, Seite 66) war gefäßreich und wies im gesamten Präparat keine pathologischen Merkmale auf.

3.6 Histologische Abbildungen

Aufgrund der Größe der einzelnen Präparate zeigen die in diesem Abschnitt aufgeführten Abbildungen, auch bei geringer Vergrößerung, immer nur Teilbereiche der entsprechenden Gewebe. Die Bilder sind dabei so ausgerichtet, dass die zur Hautoberfläche orientierte Seite immer oben und die zum Expander gewandte Seite immer unten ist.

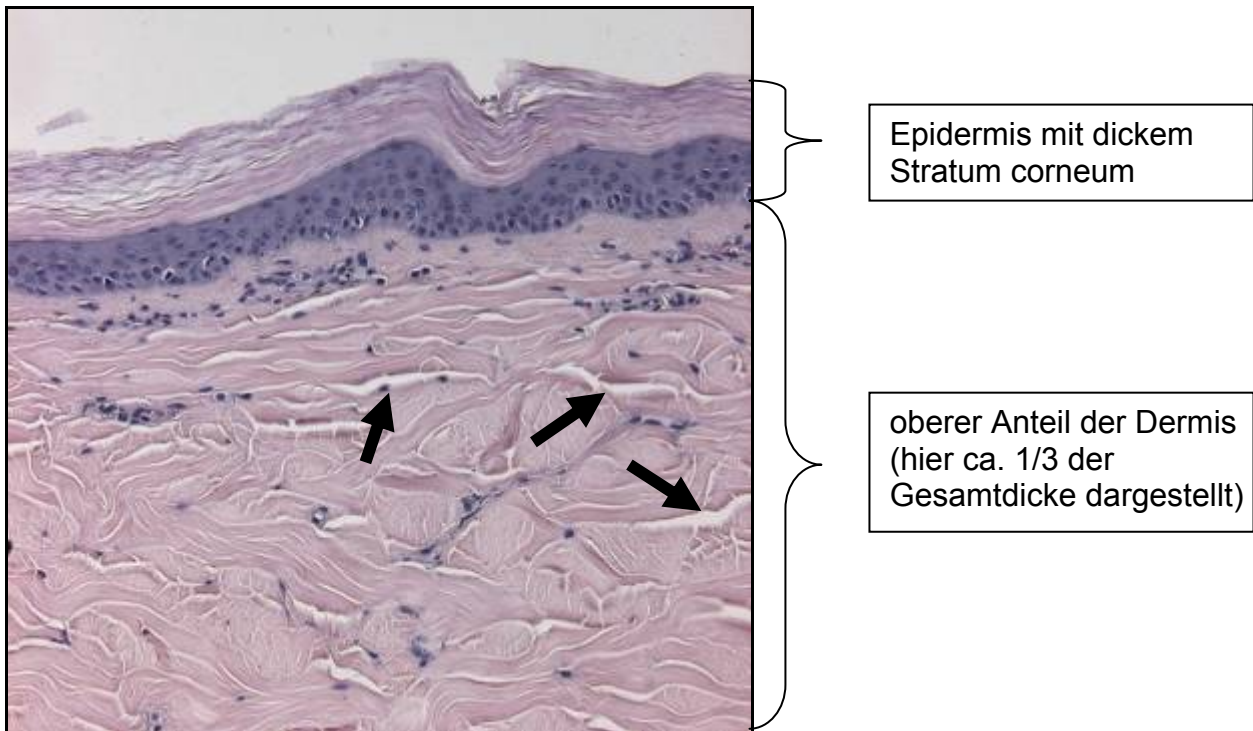


Abbildung 14:
Normale (Referenz-) Haut: Teilansicht von Epidermis und Dermis,
Pfeile zeigen Schrumpfungsartefakte; HE-Färbung; Vergrößerung 200 x

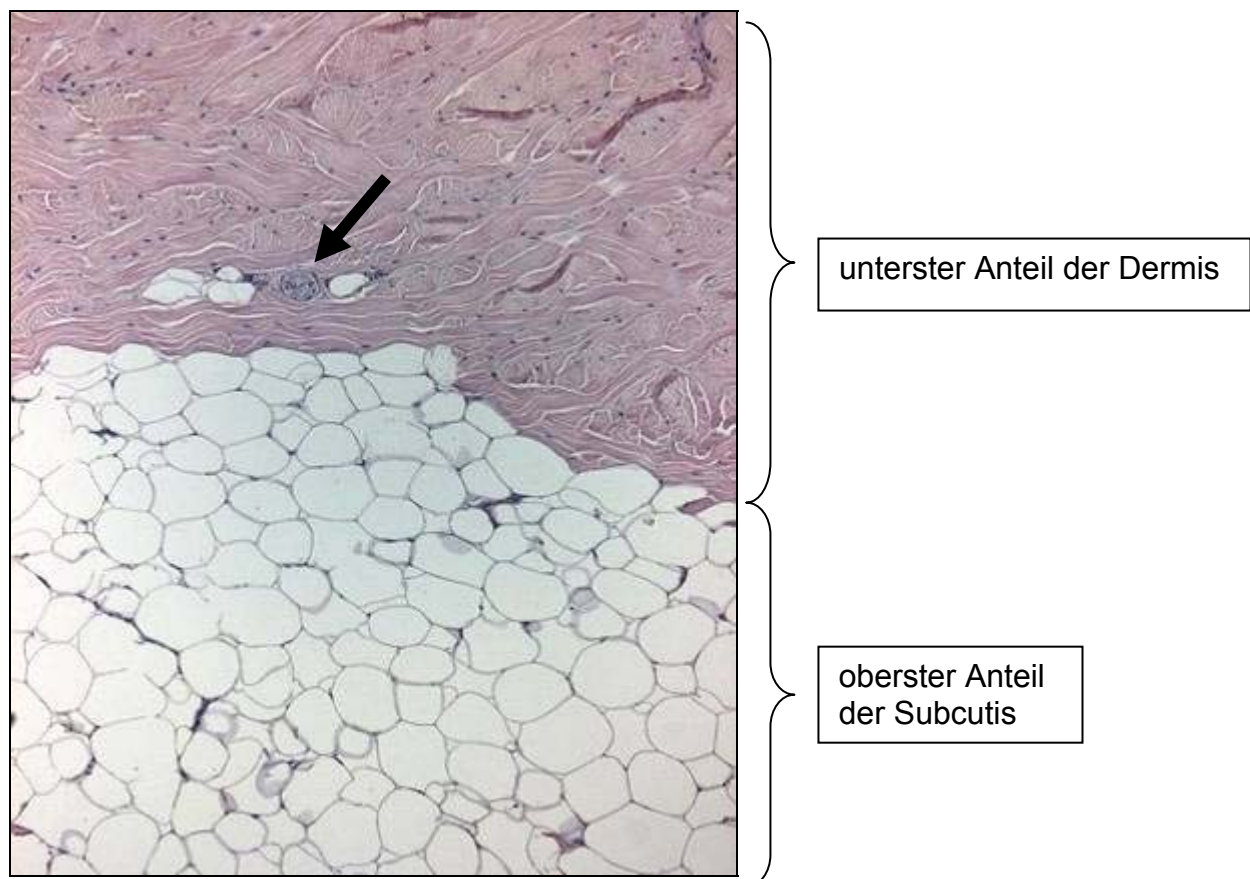


Abbildung 15:
Normale (Referenz-) Haut: Teilansicht vom Übergang der Dermis in die Subcutis, Pfeil zeigt angeschnittenen Hautnerv; HE-Färbung; Vergrößerung 100 x

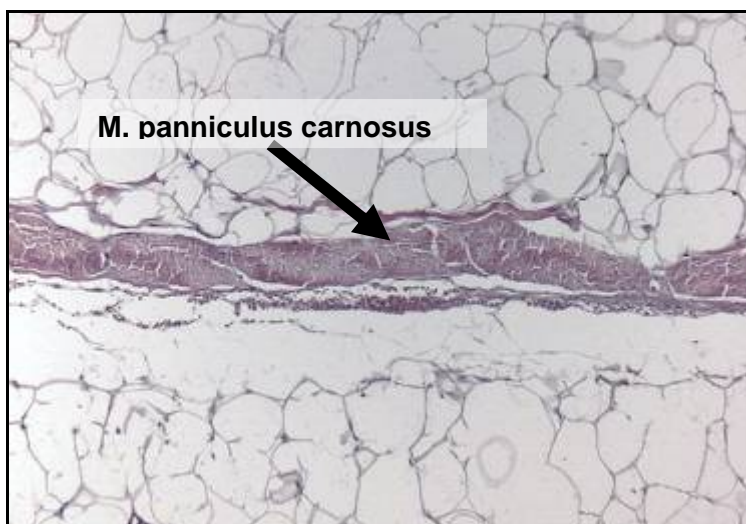


Abbildung 16:
Normale (Referenz-) Haut: Musculus panniculus carnosus, Pfeil zeigt Anschnitt und Verlauf des Muskels in der Subcutis; HE-Färbung; Vergrößerung 100 x

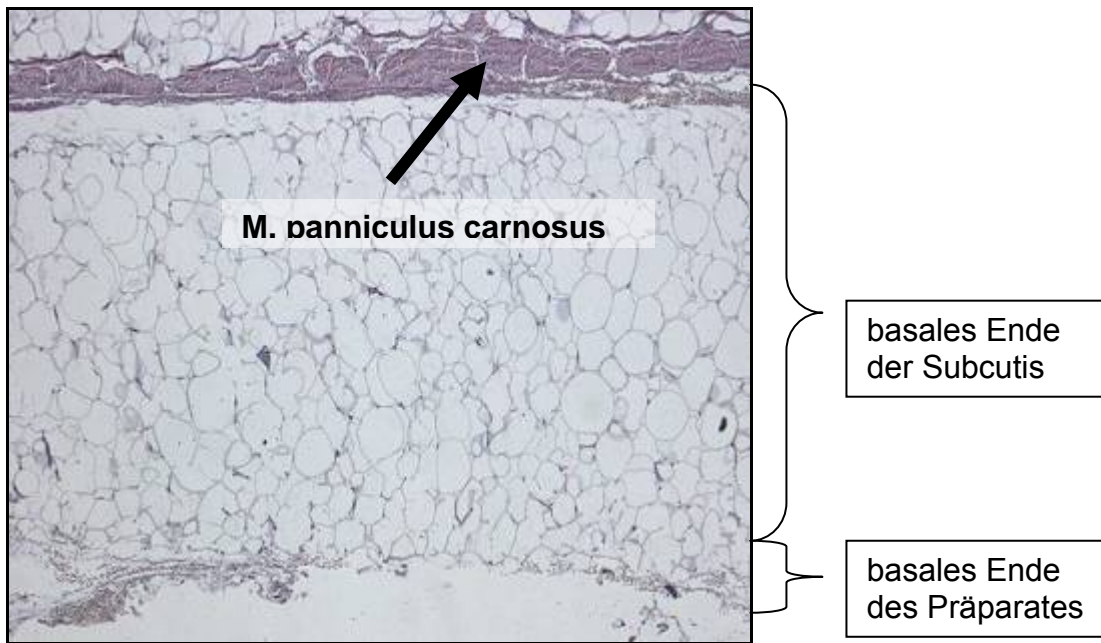


Abbildung 17:
 Normale (Referenz-) Haut: Ende der Subcutis im Referenz-Präparat,
 Pfeil zeigt Anschnitt und Verlauf des Muskels in der Subcutis;
 HE-Färbung; Vergrößerung 50 x

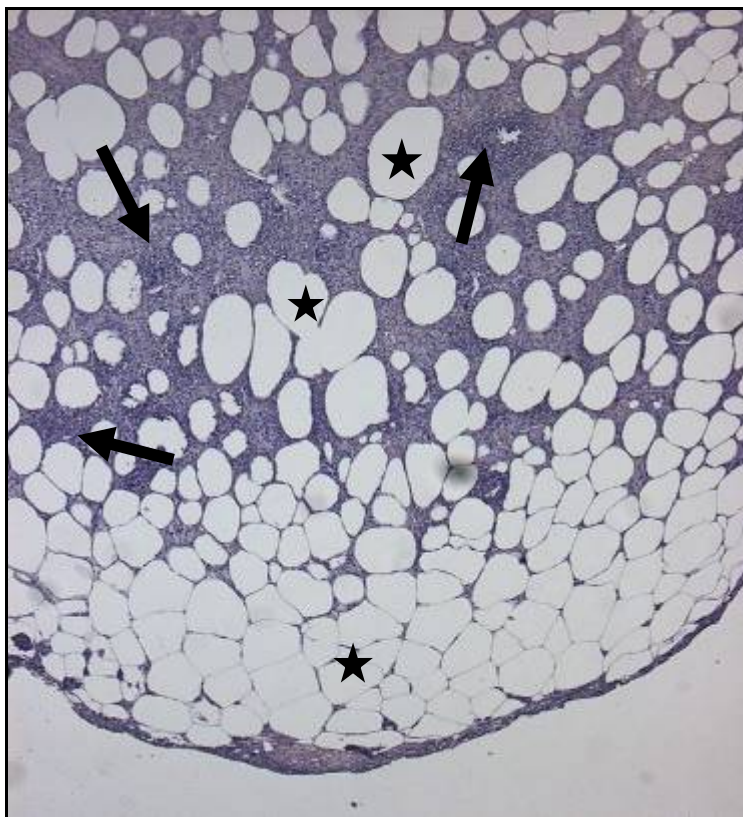


Abbildung 18:
 7. Tag (Exp.o.H.): Bindegewebige Verdickung der subcutanen Septen mit leukocytären
 Infiltraten (Pfeile); Sterne = Fettvakuolen; HE-Färbung; Vergrößerung 50 x

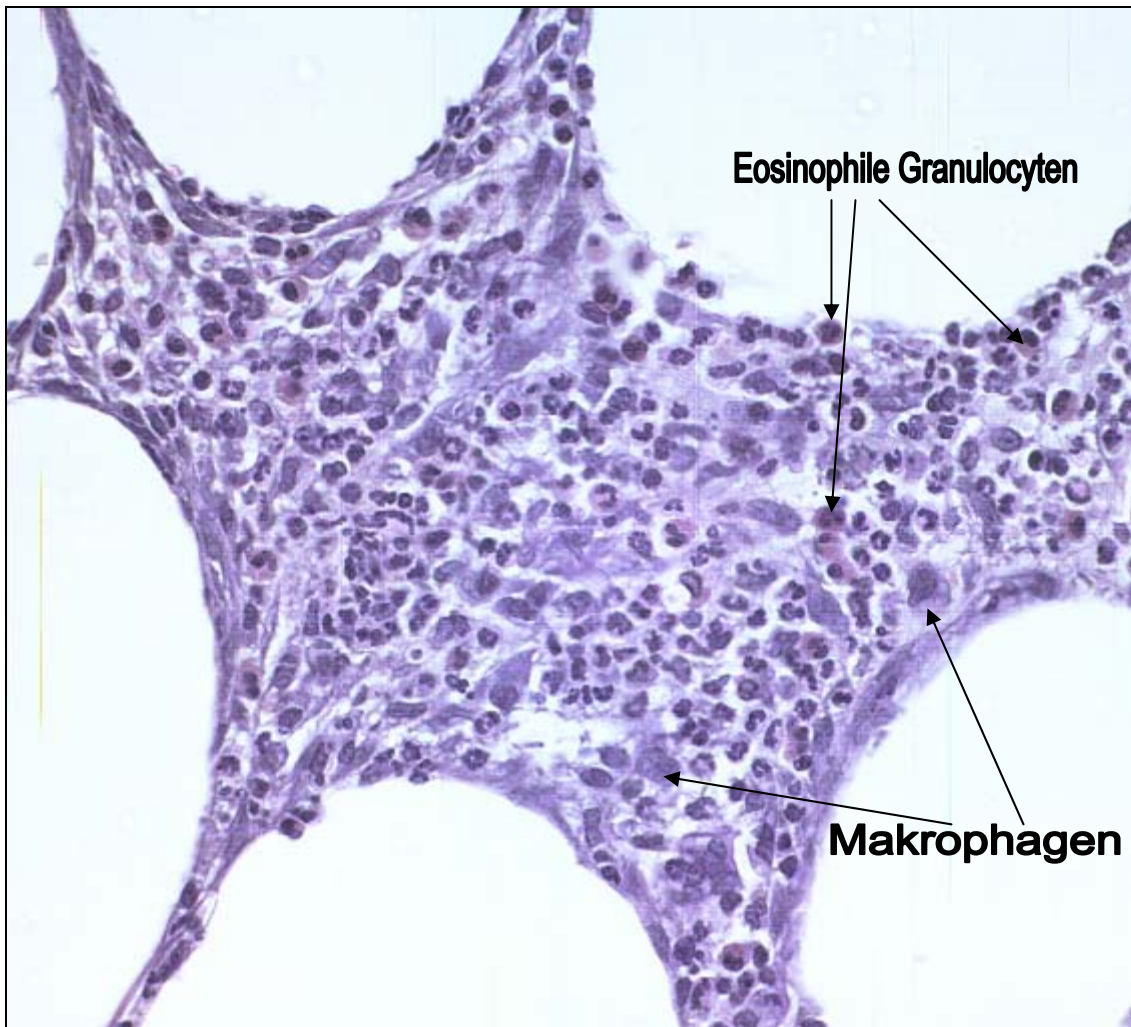
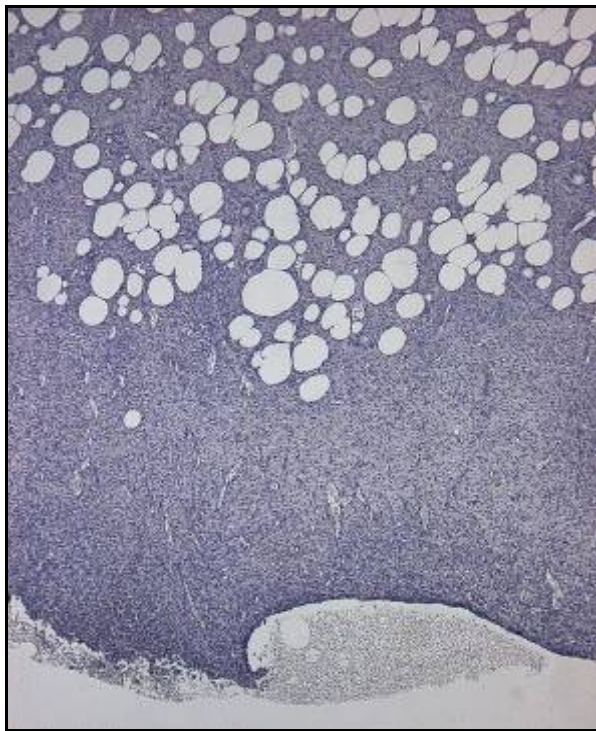


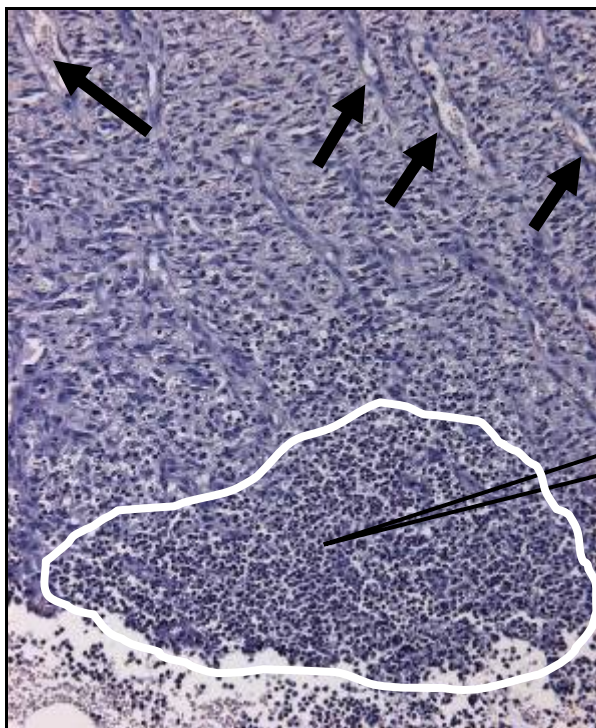
Abbildung 19:
7. Tag (Exp.o.H.): Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 18 (400-fach),
Makrophagen und eosinophile Granulocyten sind durch entsprechende Pfeile markiert;
HE-Färbung; Vergrößerung 400 x



Ausgeprägte, bindegewebige und leukocytär infiltrierte Zone im Bereich der Expander zugewandten Seite

Hier beginnt der Raum der ehemaligen Expanderloge.

Abbildung 20:
7. Tag (Exp.m.H.): Ausgeprägte, leukocytär infiltrierte Bindegewebszone;
HE-Färbung; Vergrößerung 25 x



leukocytäres Infiltrat

Abbildung 21:
7. Tag (Exp.m.H.): Ausschnitt aus Abbildung 20 mit Darstellung des Infiltrates (weiß umrandet) und längs angeschnittener Blutgefäße (Pfeile);
HE-Färbung; Vergrößerung 200 x

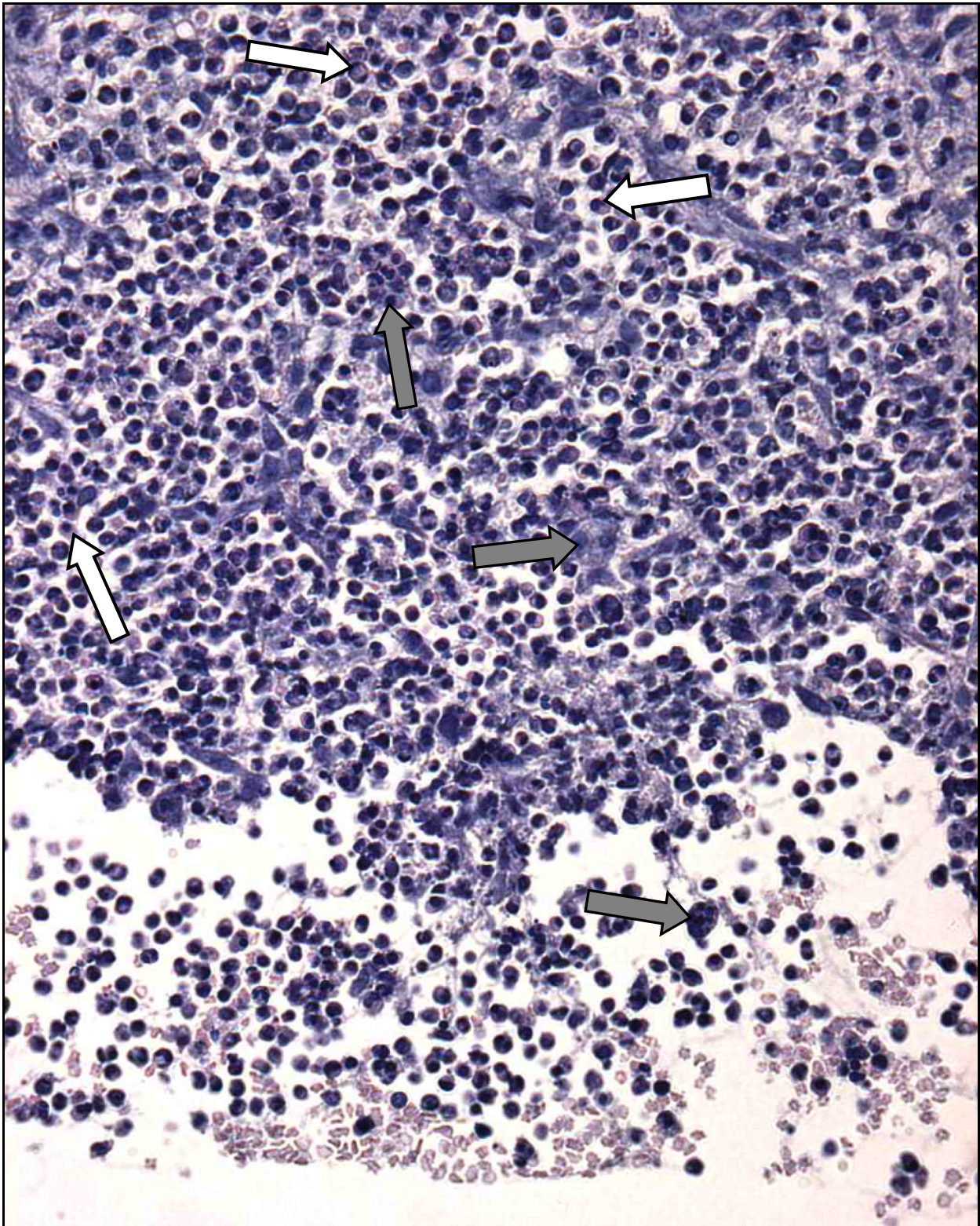


Abbildung 22:
7. Tag (Exp.m.H.): Detailausschnitt des leukocytären Infiltrates aus Abbildung 21,
(graue Pfeile = Riesenzellen; weiße Pfeile = eosinophile Granulocyten);
HE-Färbung; Vergrößerung 400 x

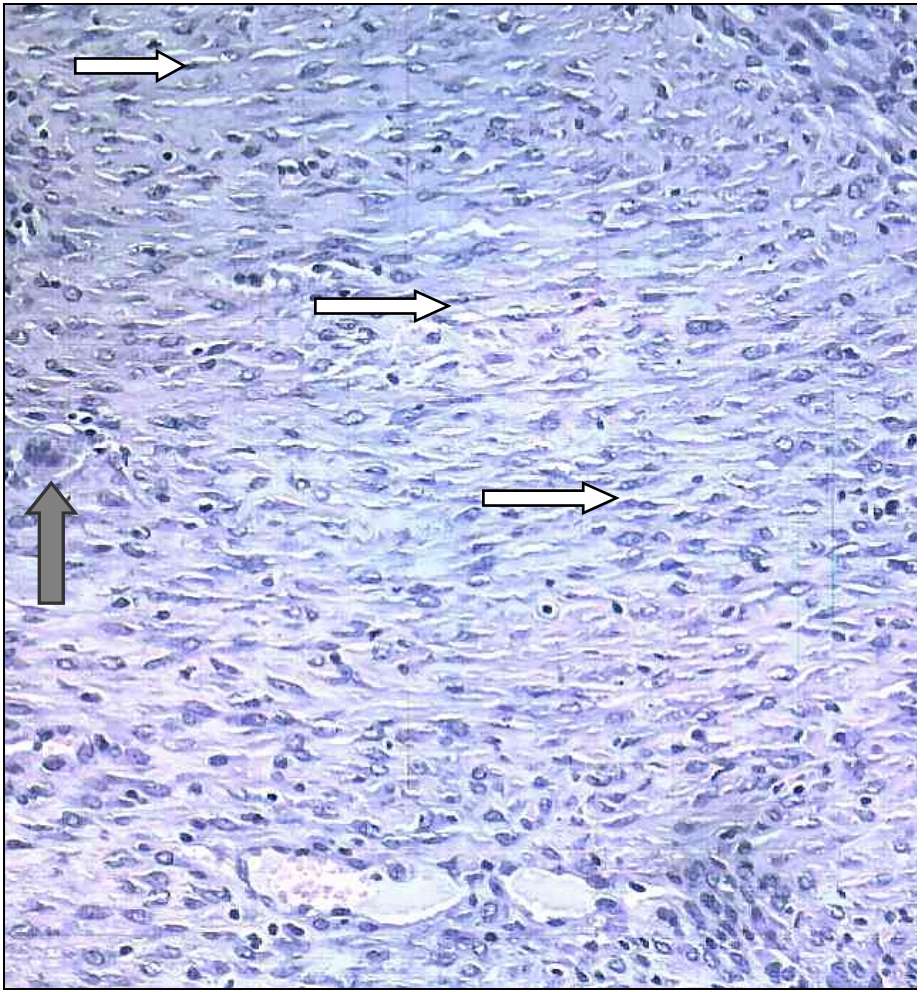


Abbildung 23:
14. Tag (Exp.o.H.): Bindegewebe mit beginnender paralleler Ausrichtung der Fibrocyten, (weiße Pfeile = Fibrocyten; grauer Pfeil = Riesenzelle); HE-Färbung; Vergrößerung 200 x

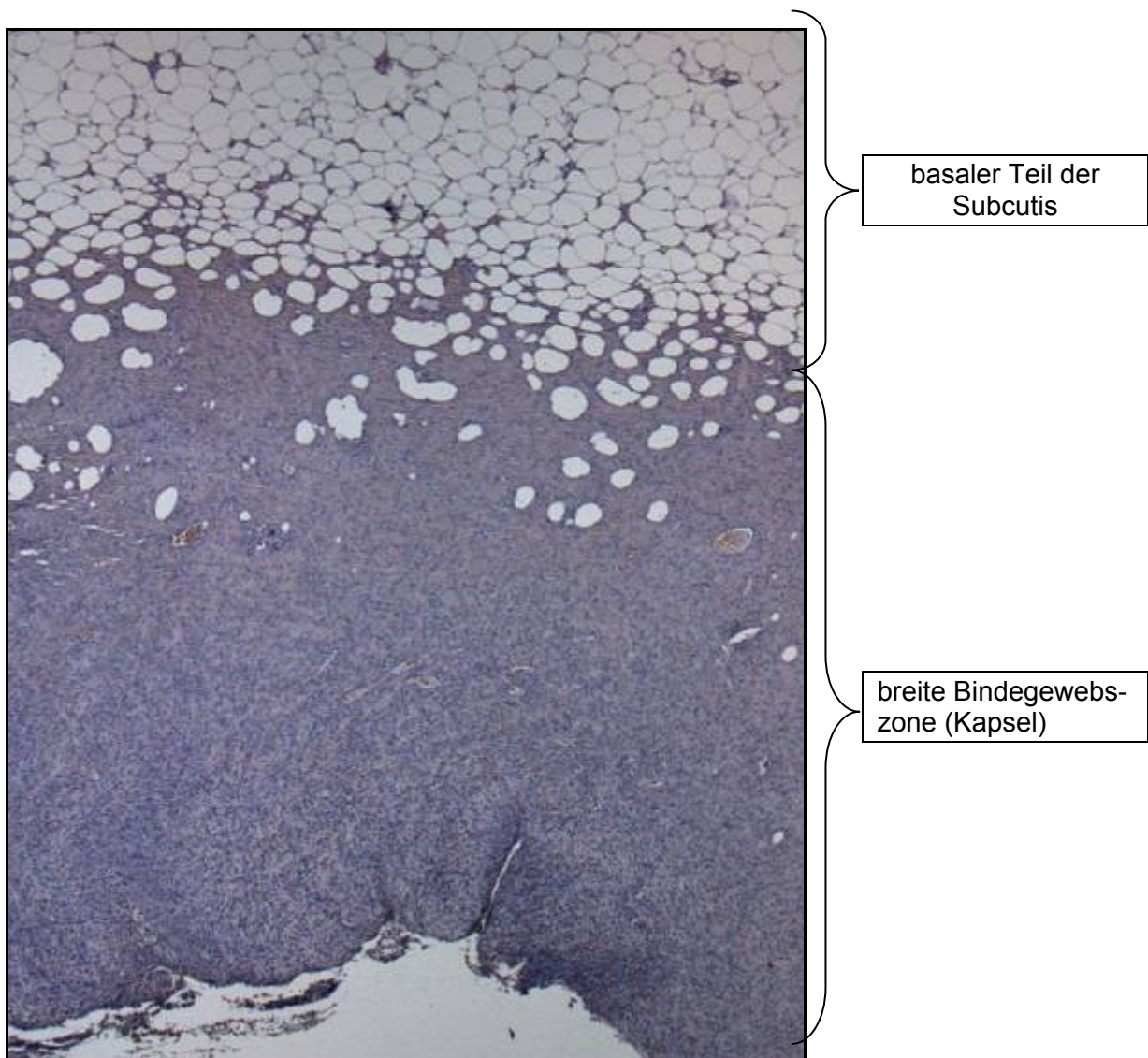


Abbildung 24:
14. Tag (Exp.m.H.): Breite Bindegewebszone (Kapsel);
HE-Färbung; Vergrößerung 25 x

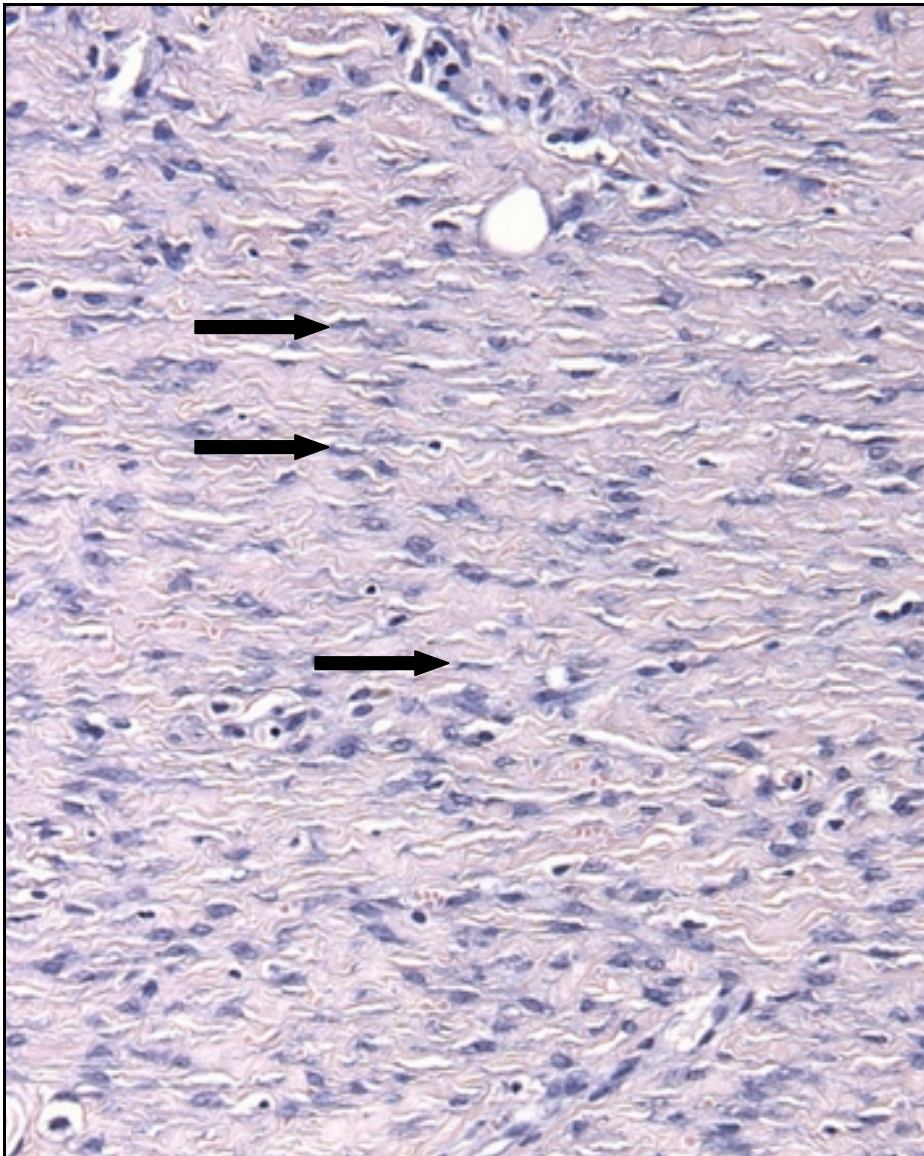


Abbildung 25:
14. Tag (Exp.m.H.): Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 24,
Parallelausrichtung des Bindegewebes und der Fibrocyten (Pfeile = Fibrocyten);
HE-Färbung; Vergrößerung 200 x

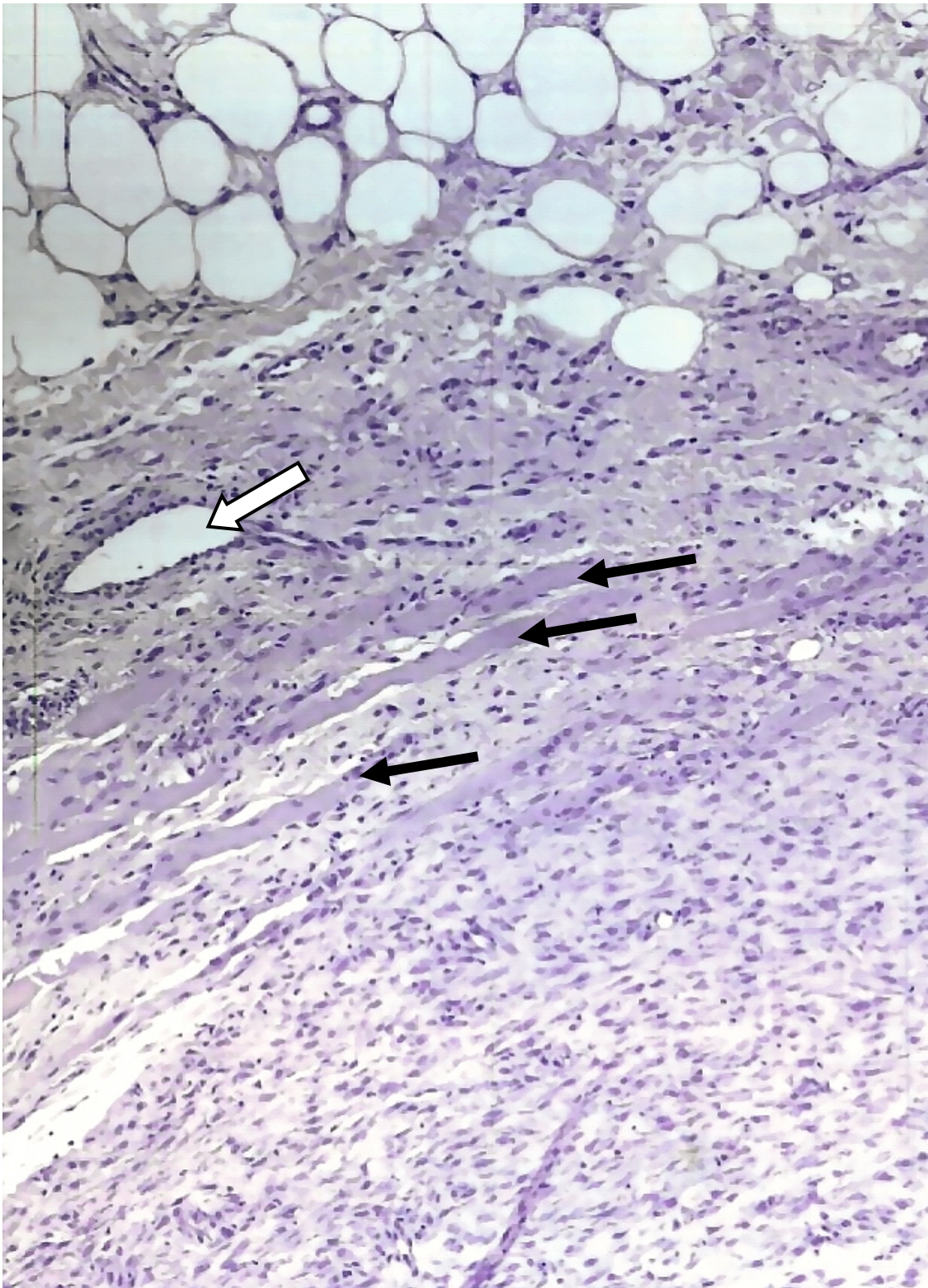


Abbildung 26:
21. Tag (Exp.o.H.): Kapselstruktur mit Eingliederung des Musculus panniculus carnosus,
(schwarze Pfeile = Fasern des M. panniculus carnosus; weißer Pfeil = Blutgefäß);
HE-Färbung; Vergrößerung 100 x

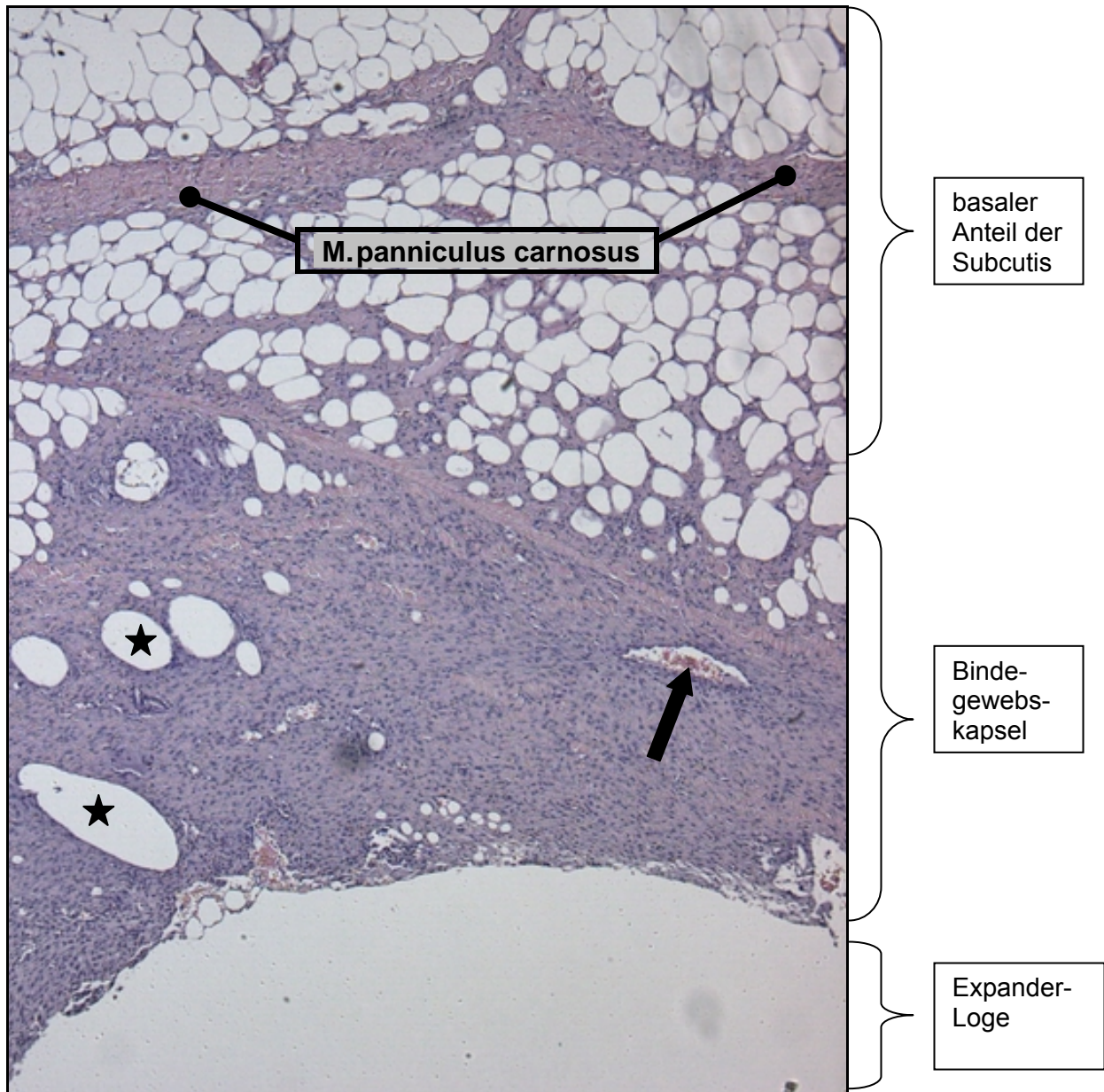


Abbildung 27:

28. Tag (Exp.o.H.): Bindegewebetskapsel und Anteile des M. panniculus carnosus,
(Pfeil = Blutgefäß; Sterne = Fettvakuolen)
HE-Färbung; Vergrößerung 50 x

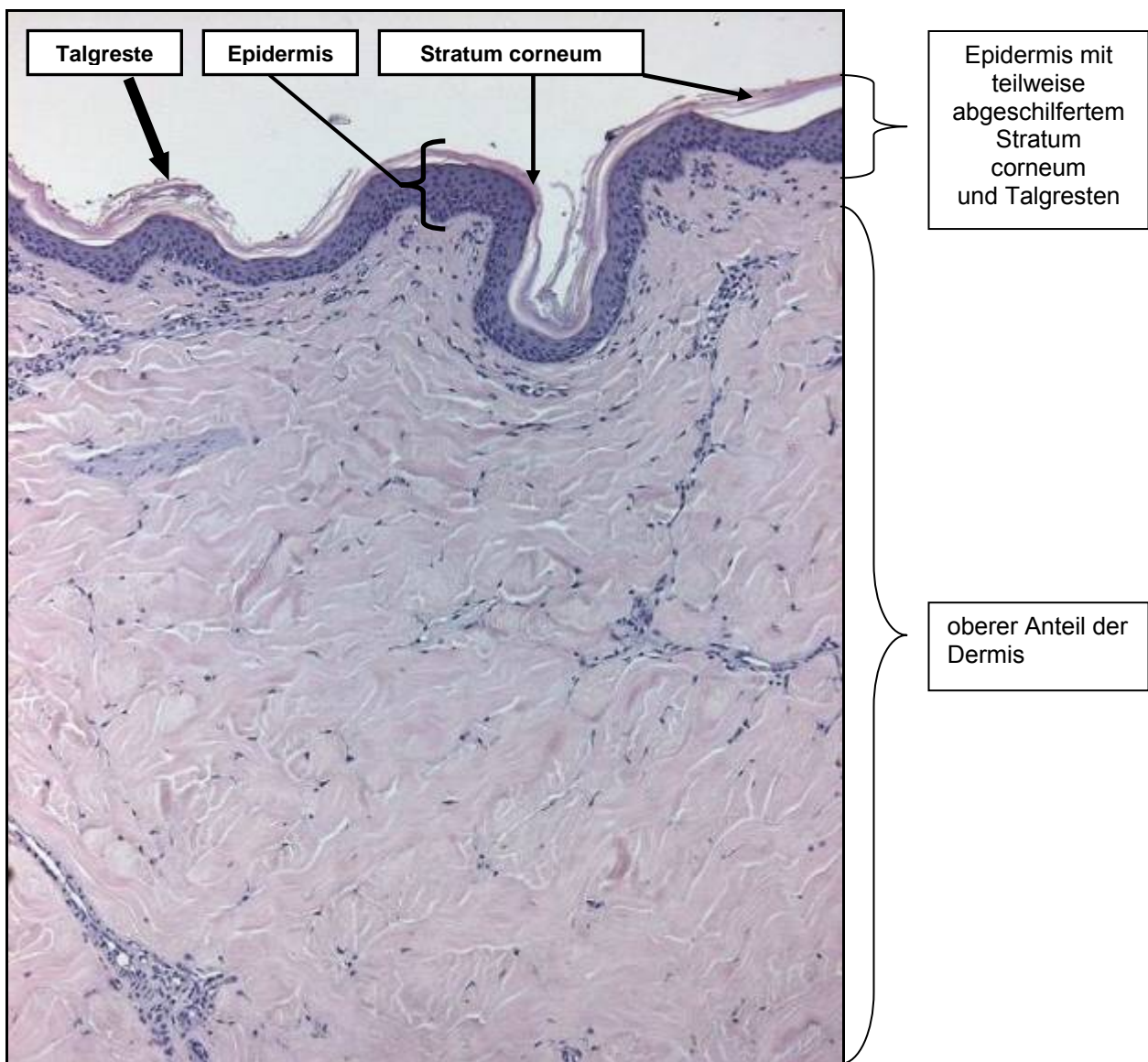


Abbildung 28:
28. Tag (Exp.o.H.): Normal erscheinende Cutis (4 Wochen post implantationem)
HE-Färbung; Vergrößerung 100 x

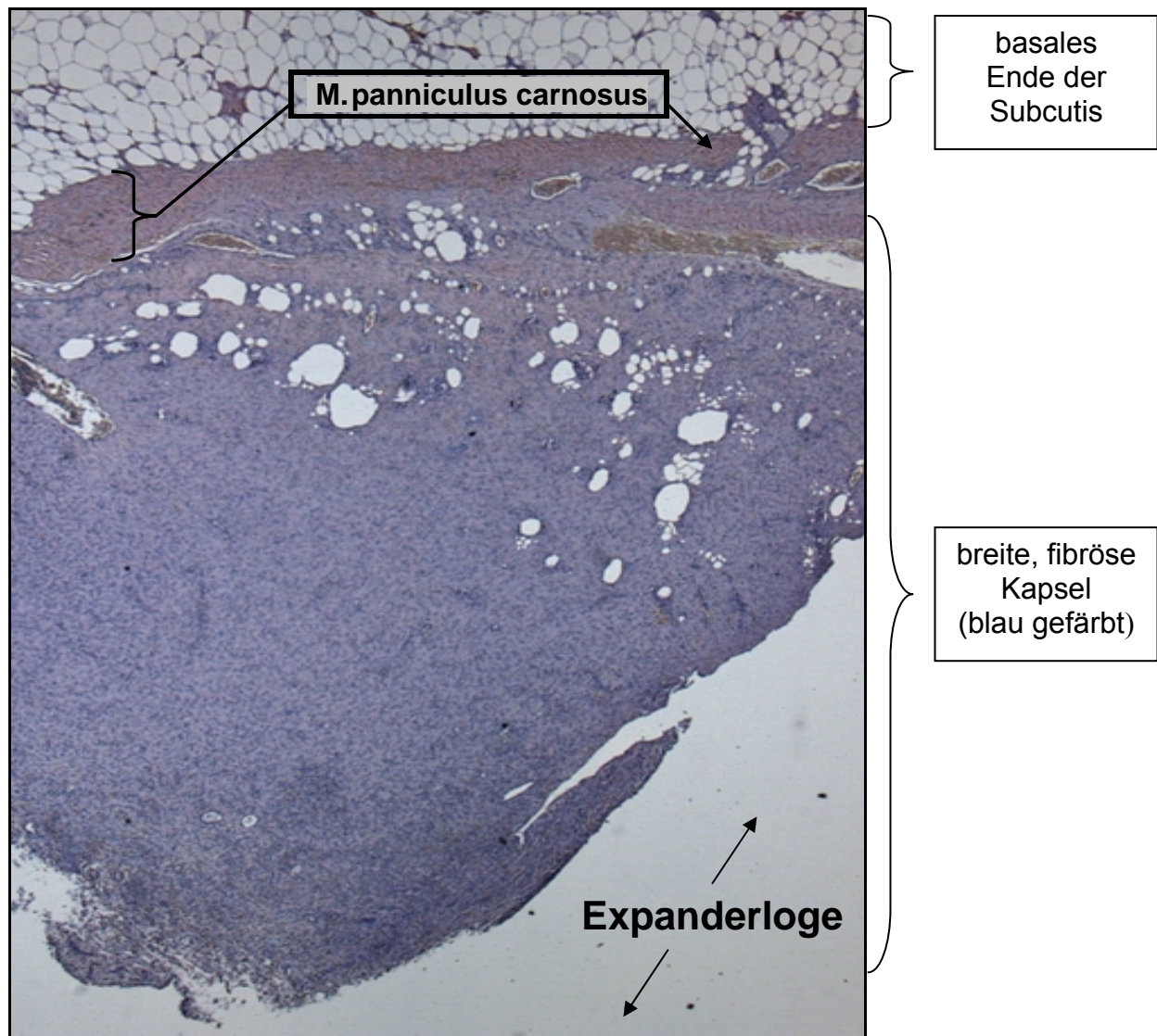


Abbildung 29:
28. Tag (Exp.m.H.): Breite, fibröse Kapsel (4 Wochen post implantationem)
HE-Färbung; Vergrößerung 25 x

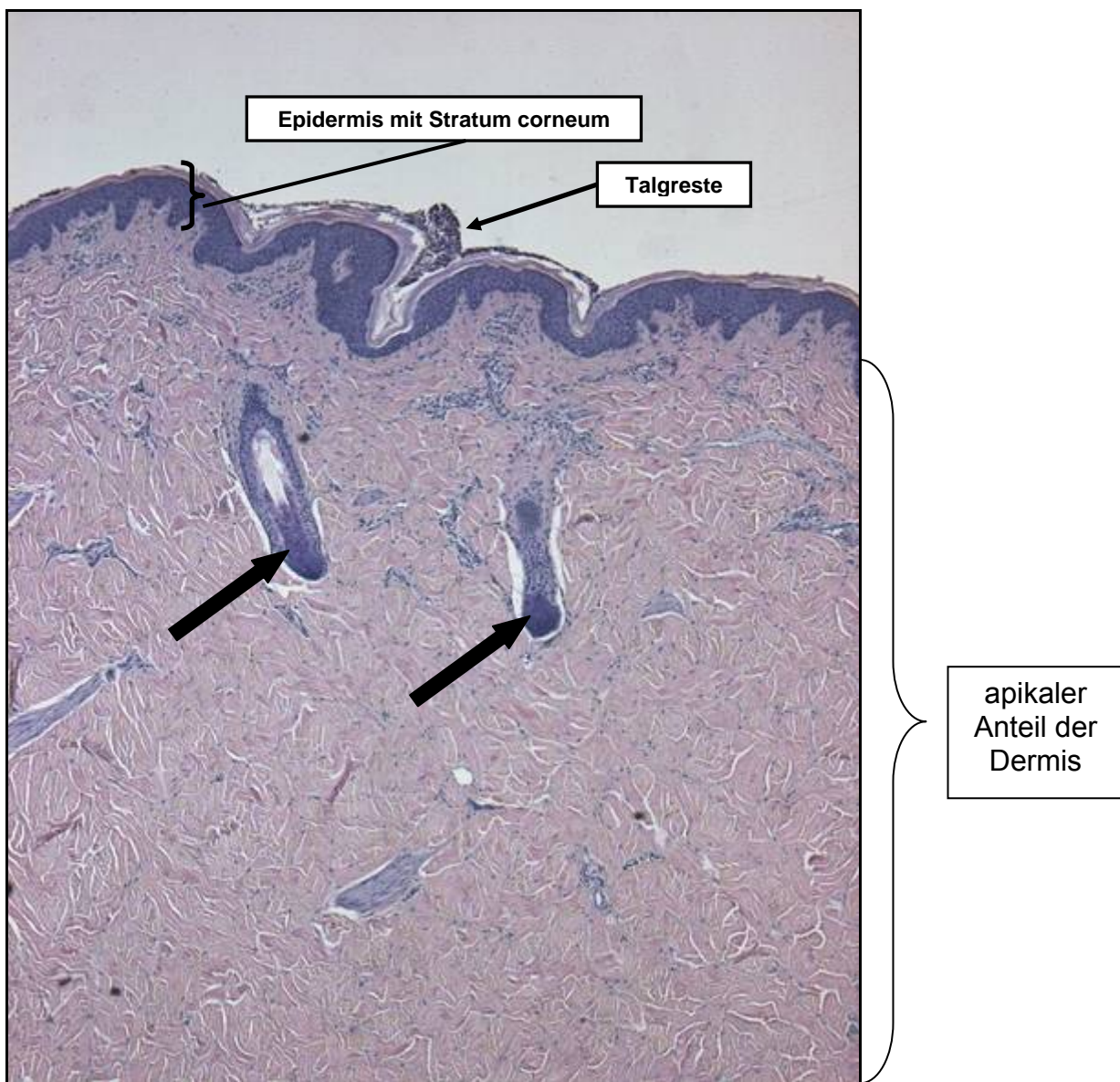


Abbildung 30:
28. Tag (Exp.m.H.): Normal erscheinende Cutis (4 Wochen post implantationem),
(Pfeile = Borstenhaarfollikel);
HE-Färbung; Vergrößerung 50 x

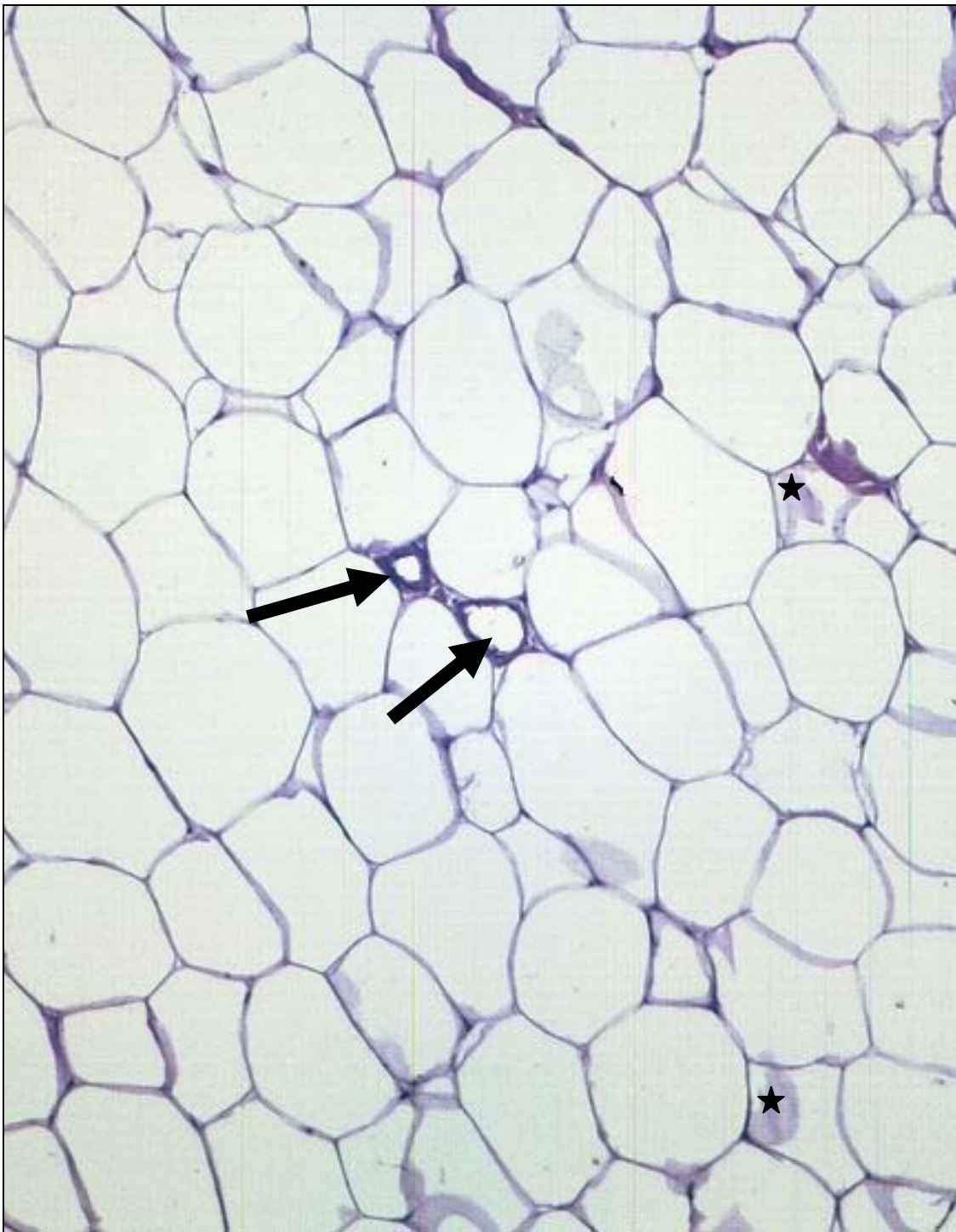


Abbildung 31:
28. Tag (Exp.m.H.): Normal erscheinendes Fettgewebe (4 Wochen post implantationem),
(Pfeile = kapilläre Gefäße; Sterne = Färbeartefakte);
HE-Färbung; Vergrößerung 200 x

4 Diskussion

In der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie sind die Operateure häufig mit Gewebedefekten konfrontiert. Insbesondere Hautdefekte im Gesichtsbereich verlangen wegen der großen psychosozialen Komponente eine ästhetisch hochwertige Rekonstruktion. Zur Deckung und Wiederherstellung von großen Defekten sind dabei oftmals Transplantate notwendig, die hinsichtlich der Farbe und ihrer Textur am besten defektnah gewonnen werden. Der dafür notwendige Gewebeüberschuss wurde bisher durch eine defektnahe Gewebeexpansion mittels hydraulischer Ballonexpander erzielt. Diese weisen aber einige Nachteile auf, von denen vor allem die hohen Druckspitzen mit anschließender Gewebehypoxie und das erhöhte Infektionsrisiko aufgrund der regelmäßigen Auffüllungsinjektionen über das Portsystem zu nennen sind. Um diese Nachteile zu vermeiden, entwickelte Wiese (1998) ein selbsttätiges, osmotisch wirksames Expandersystem, das seit 1999 erste klinische Anwendungen fand.

Das selbsttätige System der osmotischen Expander basiert auf einem Hydrogel, welches ein Copolymerisat aus Methylmethacrylat (MMA) und Vinylpyrrolidon (VP) ist. Gele können hierbei als osmotische Systeme aufgefasst werden, bei denen die notwendige semi- bzw. selektivpermeable Membran und die hyperosmolare Lösung identisch sind. Der beträchtlichen Volumenzunahme liegen osmotische Kräfte zugrunde, die eine Konzentrationsminderung der polymeren Ketten und deren ionisierten Anhängseln anstreben. (Wiese, 1998). Im wasserfreien Zustand ist das Gel ein fester Kunststoffkörper und kann so zügig und unproblematisch implantiert werden. Nach erfolgter Implantation quillt das Gel durch Aufnahme von Gewebsflüssigkeit auf und erzeugt dadurch einen Druck, der zur Gewebeexpansion führt. In klinischen Studien (Bergé et al., 2001; Ronert et al., 2004) zeigte sich, dass die Expander der ersten Generation initial zu schnell durch Quellung an Volumen zunahmen und dadurch in der vulnerablen Phase der Wundheilung zu Schädigungen der Haut führen konnten. Nach den Anregungen von Bergé (2001) wurde daher eine neue Generation von Expandern mit einer Silikonhülle entwickelt, die diese schnelle Quellung und die damit verbundene Gewebeschädigung verhindern soll.

In bisherigen Veröffentlichungen wurde jedoch der Volumenzuwachs beider Expandertypen, insbesondere in der Initialphase, nie direkt verglichen.

Mit dieser Arbeit sollen das Expansionsverhalten beider Systeme direkt gegenübergestellt und Aussagen zur Gewebeverträglichkeit durch histologische Untersuchungen erbracht werden. Zusätzlich wurde ein in der Literatur bisher noch nicht beschriebenes Verfahren zur indirekten Volumenbestimmung angewendet, welches die Möglichkeit bot, durch dreidimensionales, computerunterstütztes Scannen das Expansionsverhalten zwischen den Explantationszeitpunkten und damit in engen Zeitabständen zu dokumentieren.

4.1. Diskussion der Methodik

4.1.1 Tierversuch

Für diese Arbeit wurde in Anlehnung an die Grundlagenforschung von Wiese (1998) sowie in der Literatur beschriebenen Großtierversuchen zur Gewebedehnung (Brobmann und Huber, 1985; Johnson et al., 1988) ein Minischwein gewählt. Die Haut des Schweins weist, in Relation zur Größe des Tieres, nur einen sehr gering entwickelten Musculus panniculus carnosus auf, sie hat ähnliche elastische Eigenschaften wie die Haut des Menschen und ist relativ gut an tieferen Gewebsschichten fixiert (Johnson et al., 1988). Das Schwein besitzt eine dem Menschen sehr ähnliche Organstruktur und unterscheidet sich auch in den laborchemischen Basisdaten kaum von ihm. Zudem vereinfacht der anspruchslose und umgängliche Charakter dieser Schweinerasse die Pflege und Haltung der Tiere.

4.1.2 Auswahl des Implantatlagers

Es wurden nicht-nachgebende Implantatlager unter der Stirnhaut und am Rücken oberhalb der Rippen bzw. der Beckenschaufeln gewählt, um eine Expansion nach innen weitestgehend zu verhindern. Vor allem an der Stirn waren aufgrund der dünneren Haut die Volumenzunahme des Expanders und die Hautdehnung gut zu beobachten (Abbildung 13, Seite 41). Die Lage der Implantate am Rücken der Schweine war, unter dem Gesichtspunkt der eingeschränkten Expansionsmöglichkeit nach innen, ebenfalls gut gewählt, wie die Ergebnisse der indirekten Volumenbestimmung zeigten.

Ob es zu Auswirkungen am Schädelknochen der Schweine kam, wie es Wiese 1998 beschrieb oder ob es Auswirkungen auf die Gewebebeschaffenheit der Expander-auflageflächen gab, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

4.1.3 Direkte Volumenbestimmung

Bei Hydrogelen, wie sie in dieser Studie eingesetzt wurden, mit niedrigem Feststoffgehalt und einer Dichte nahe der von wässrigen Medien (1 g/cm^3), kann der Quellungsgrad, also das Volumen, hinlänglich genau durch den Wägequotienten dargestellt werden (Nottelmann, 1990). Die auftretenden Abweichungen werden durch die wesentlich höhere Genauigkeit einer Wägung gegenüber der Volumenbestimmung durch Vermessung oder Verdrängung ausgeglichen. Das Verfahren der direkten Volumenbestimmung ist dadurch sehr einfach. Um ein Austrocknen und den damit verbundenen Volumenrückgang zu vermeiden, wurden die Werte direkt nach Explantation der Expander erhoben und dokumentiert. Das Gewicht der explantierten Expander entspricht demnach dessen Gesamtvolumen in Millilitern. Dabei wurde jeweils bei auftretender Kommastelle ab fünf Zehntelmillilitern auf- bzw. darunter abgerundet.

4.1.4 Indirekte Volumenbestimmung

4.1.4.1 Bedeutung der indirekten Volumenbestimmung

Eine indirekte Methode zur Volumenbestimmung war von Bedeutung, da unter anderem untersucht werden sollte, wie sich die Expander der ersten und zweiten Generation besonders in der Initialphase, also zwischen den ersten beiden operativen Eingriffen, im Größenzuwachs unterschieden. Gleichzeitig sollten Volumendaten im zeitlichen Verlauf, von Beginn der Quellungsphase bis zur Explantation, von den Expandern erhoben werden, die im Langzeitversuch 35 bzw. 42 Tage in situ belassen wurden.

Da jedem Schwein fünf Expander implantiert wurden und nach dem Zeitschema (wie in 2.3.2.1 angegeben) 190 indirekte Volumenbestimmungen vorgesehen waren, wurde in dieser Untersuchung auf die Möglichkeit einer eventuellen Vermessung durch Ultraschall verzichtet, wie sie von Wiese (1998) durchgeführt wurde. Diese - vom Untersucher abhängige - Methode wäre ungenügend sicher in der gleich bleibenden Durchführung gewesen und außerdem sehr zeitaufwendig, was eine verlängerte Sedierungsphase der Schweine bedeutet hätte.

4.1.4.2 Dreidimensionale Messverfahren im Überblick

Dreidimensionale Messverfahren können grundsätzlich in berührungslose, berührende und destruktive (zerstörende) Messsysteme eingeteilt werden.

Bei den berührenden Messverfahren, die auch als mechanische Abtastsysteme bezeichnet werden, wird in der Regel ein speziell geformter Tastkopf mit der Oberfläche in Kontakt gebracht. Der Tastkopf überträgt die Lageinformation an die Messeinrichtung.

Bei den berührungslosen Messverfahren werden die Laufzeit- oder Reflexioneigenschaften von Wellen ausgenutzt, die mit entsprechenden Detektoren erfasst werden. Nach der verwendeten Wellenlänge unterscheidet man röntgenologische, optische, infrarote und mit Mikrowellen arbeitende Systeme, wobei die optischen Systeme aufgrund der durch die kurze Wellenlänge des Lichtes erzielbaren hohen Genauigkeit vor allem in der Zahnmedizin an Bedeutung gewonnen haben (Mehl, 1992; Mehl et al., 1993).

Destruktive Messsysteme arbeiten vom Prinzip her ähnlich wie tomographische Verfahren. Das Objekt wird in eine gewisse Anzahl von Scheiben mit definierten Abständen geschnitten und jede Schicht als 2D-Aufnahme digitalisiert und gespeichert. Durch Zusammensetzen der Umrisse des Objekts jeder einzelnen Schicht erhält man den gesamten 3D-Datensatz.

Eine weitere sinnvolle Unterteilung der dreidimensionalen Oberflächensysteme kann man nach den in einem Einzelmessprozess erfassten Datenmengen treffen. So differenziert man zwischen Punktsensoren (Lambrechts und Vanherle, 1984), Liniensensoren (Lutz, 1980) und Flächensensoren (Roulet et al., 1983).

4.1.4.3 Laserscan 3D und Matching-Software „Match 3D®“

Durch die Arbeiten von Mehl et al. (1996 a, 1997) sowie durch die Entwicklung der Matching-Software „Match 3D®“ durch Gloger und Häusler (1993) stand ein berührungsloses Oberflächenvermessungssystem zur Verfügung, das unter anderem erlaubte, Höhen- und damit auch Volumendifferenzen, aus Datensätzen, die durch Laserscanning erfasst wurden, zu bestimmen. Mit einer vertikalen Auflösung von 5 µm,

einer lateralen Auflösung in x-Richtung von 25 µm (durch den CCD-Chip limitiert) und in y-Richtung von 2 µm ist dieses System mehr als ausreichend dafür geeignet, Volumenänderungen im Milliliterbereich zu erfassen. Der Einsatzschwerpunkt des Münchner Lasersensors „Laserscan 3D“ (Firma Willytec, München, Deutschland) lag ursprünglich in der dreidimensionalen Vermessung von Zahnoberflächen, mit dem Ziel der Quantifizierung von Füllungsverschleiß in vivo. Die Dimensionen des Scanners erlauben aber auch die Vermessung von wesentlich größeren Objekten wie den in dieser Arbeit erstellten Gipsabdrücken.

4.1.4.4 Abdruckgips

Da der Laserscanner als Standgerät an der Universität München eingesetzt wurde, musste eine Methode gefunden werden, mit der die fortschreitende Oberflächenveränderung des jeweiligen Schweinehautareals dreidimensional festgehalten und zur Vermessung nach München transportiert werden konnte. Eine weitere wesentliche Bedingung für die Nutzung des Laser-Systems war, dass die zu vermessende Oberfläche das auftreffende Laserlicht diffus reflektieren musste, so dass eine Registrierung in der opto-elektronischen Einheit erfolgen konnte.

Durch die Erfahrungen mit Dentalgipsen aus dem Studium der Zahnmedizin sowie deren Anwendungen im mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Bereich, kam für diese Aufgabe dentaler Abdruckgips als ideale Möglichkeit in Betracht. Dieser hatte die Eigenschaft, bei sehr schneller Abbindezeit relativ expansions- (max. 0,1 % Expansion nach 2 Std.) und nach abgeschlossener Aushärtung, auch absolut formstabil zu bleiben. Zudem nimmt er während der Abbindephase gelöste Pigmente lagegetreu auf. Im ausgehärteten Gips fixiert (siehe Abbildung 9, Seite 30), konnten so die Markierungspunkte jederzeit für Vermessungen herangezogen werden und dienten der exakten Superpositionierung (Matching) durch das Programm Match 3D®.

4.1.4.5 Markierungen

Bei den ersten beiden Schweinen (Schwein-M und Schwein-MO) erfolgte diese Markierung durch eine 5 x 5 cm große Fläche, deren Eckpunkte sowie deren Mittelpunkt durch Tuschetätowierung dauerhaft gekennzeichnet wurden. Es zeigte sich, dass diese Form und Ausdehnung der Markierung nicht ausreichte, um anschließend eine Auswertung durch das dreidimensionale Computerscannen zu erreichen.

Aufgrund des geringen Abstandes der äußeren Markierungspunkte zum Expander, wurden sie im Rahmen der Hautdehnung so weit von ihrer ursprünglichen Lokalisation verschoben, dass ein erfolgreiches Matchen im Computer nicht mehr möglich war. Daher setzten wir beim dritten und vierten Tier (Schwein-O und Schwein-ML) eine 16 x 16 cm große Rasterschablone mit Markierungsabständen von 2 cm ein. Dadurch erschwerte und verlängerte sich der Aufwand zur Farbauftragung mit dem edding® - Marker, aber die daraus gewonnenen Datensätze ließen sich somit erfolgreich matchen. Bei der Arbeit mit dem Programm Match 3D® zeigte sich, dass es ausgereicht hätte, Punktemarkierungen im Randbereich des 16x16 cm großen Rasters zu machen, da

1. nur die Punkte in der Peripherie ausreichend lagestabil für ein mögliches Matching sind und
2. die Markierungen im Inneren des Rasterfeldes nicht zwingend für die Volumenberechnung durch diese Software benötigt wurden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Klinik der Gewebeexpansion beim Minischwein

Die klinische Handhabung beider Expandergenerationen gestaltete sich äußerst einfach, da für die Volumenzunahme keine Füllung von extern via Ventilsystem mehr nötig war. Vor allem im Tierversuch war dies aus nahe liegenden Gründen von großem Nutzen. Für die neuen Expander mit Silikonhülle entfällt allerdings die Möglichkeit der individuellen Formanpassung durch den behandelnden Chirurgen, da dadurch zwangsläufig die Silikonhülle beschädigt würde. Dieses könnte aber durch die zukünftigen, vielfältigen Gestaltungsmöglichkeiten in der Produktion sowie der bereits vorhandenen Größenauswahl kompensiert werden. Bei den untersuchten Schweinen war es an keiner Implantatposition nötig, eventuelle Änderungen an der abgerundeten Rechteckform der Expander vorzunehmen, so dass hierauf nicht weiter eingegangen wird. In dieser Untersuchung zeigten sich bei allen 20 Expandern zu keinem Zeitpunkt Zeichen einer lokalen Infektion. Gründe hierfür liegen zum einen sicherlich im Wegfallen von percutanen Ventilinjektionen und dem Effekt der „Autodrainage“.

Zum anderen zeigte bereits Wiese (1998), dass Gelexpander in vitro geringere Drücke entwickeln als herkömmliche Ballonexpander, wenn man deren zeitlich versetzte Auffüllungsphasen berücksichtigt und einen gleichen Füllungsbeginn annimmt. Damit wird das Gewebe schonender gedehnt, ohne die injektionsbedingten, hohen Druckspitzen mit anschließender Gewebehypoxie, was ein besseres Abwehrvermögen der gestressten Haut mit sich bringt. Auffällig in unserem Versuch war, dass insgesamt drei Expander (zwei mit und einer ohne Hülle) aus der Stirnregion vorzeitig explantiert werden mussten bzw. einer sogar spontan verloren ging und nicht mehr aufzufinden war. Da aus den Tagen zuvor, an denen die regelmäßige Abdrucknahme erfolgte, klinisch ersichtlich war, dass hier keine Zeichen einer lokalen Infektion oder durch Druck bedingte Hautschädigungen vorlagen, kam als Ursache für die unerwartet aufgetretene Wunddehiszenz im Narbenbereich nur die mechanische Irritation und Druckausübung durch die Schweine selbst in Betracht. Ob Schmerzen oder sonstiges Unbehagen vorlagen, konnte nicht klar beschrieben werden, aber sicherlich war der Dehnungsreiz -in welcher Form auch immer- für die Schweine spürbar und ungewöhnlich. Zeitweise konnte beobachtet werden, wie sich die Schweine an der Wand ihrer Tierbox entlang schoben. Vermutlich, um sich dadurch der unbekannten Fremdkörper zu entledigen oder um sich einfach nur zu kratzen. Sollte dies auch für die Stirn zutreffen, ist es am wahrscheinlichsten, dass die Expander, durch den Druck des Kopfes an die Wand, dislozierten und sich retrograd entlang des geringsten Widerstandes (der operative Zugangsweg) verschoben. In einem Fall war dadurch sogar ein Expander spontan und unauffindbar verloren gegangen. Vermutlich hatte das entsprechende Schwein diesen gefressen. Als Grund für die defekte Silikonhülle zweier Expander bei der Explantation muss auch hier am ehesten eine mechanische Irritation vermutet werden, zumal diese Expander mit am längsten in situ belassen wurden und die Compliance der Schweine, was ihr Kratz-, Schlaf- und Stressverhalten betrifft, nicht beeinflussbar war. Auch in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen (am Menschen) von Ronert et al. (2004) beschrieben keine Hüllendefekte, was die Theorie der mechanischen Irritation untermauert. Wann der Defekt aufgetreten war, kann nicht genau beurteilt werden, aber vermutlich erst kurz vor der geplanten Explantation, da die Volumenwerte sich nur geringfügig von denen der intakt gebliebenen Expander unterschieden und bei Ruptur der Hülle zu einem früheren Zeitpunkt größere Volumina (im jeweiligen Vergleich) zu erwarten gewesen wären.

4.2.2 Vergleich der durch direkte Messung gewonnenen Volumenwerte

Anhand der Ergebnisse lässt sich zeigen, dass die neue Generation der Osmoexpander im selben Zeitraum, verglichen mit den Expandern ohne Silikonhülle, deutlich weniger an Volumen gewinnen. Damit bestätigt diese Untersuchung die Funktion der Silikonhülle als geeignetes Mittel für eine langsamere Volumenzunahme, was auch durch die Arbeiten von Ronert et al. (2004) bereits gezeigt werden konnte.

Leider konnte das Volumen nach 35 Tagen nicht direkt verglichen werden, aber die Ergebnisse aus dem Langzeitversuch mit Schwein-ML lassen die Vermutung zu, dass innerhalb einer Woche kein wesentlicher Volumenzuwachs stattfindet. Es ist aber anzunehmen, dass die Volumenzunahme soweit anhält, bis auch hier der produktspezifische Sollwert von 75 ml erreicht ist. Wie lange dies im Tierexperiment dauert, wurde nicht untersucht. Im Langzeitversuch konnte aber gezeigt werden, dass eine weitere Volumenzunahme stattfand.

4.2.3 Vergleich der direkten mit der indirekten Methode zur Volumenbestimmung

Aus Tabelle 13 und Diagramm 5 (Seite 46f.) ist ersichtlich, dass zwischen den Methoden der direkten und indirekten Volumenbestimmung nur sehr geringe Unterschiede bestanden. Generell ergaben sich aus der indirekten Messung geringere Volumenwerte, was sehr wahrscheinlich dadurch begründet war, dass der Anteil eines Expanders, der nach innen gerichtet dem Implantatlager auflag und auch in diese Richtung geringfügig expandierte, nicht durch den Gipsabdruck erfasst werden konnte. Folglich konnte dieser Anteil auch nicht durch den Scanner abgetastet werden und es resultierte ein Fehlvolumen. Die größten Differenzen zeigten sich bei Schwein-O an der Stirn (3 ml) und bei Schwein-ML vorne rechts (3 ml). Da diese gleichzeitig auch mit am längsten in situ belassen wurden (einmal 35 und einmal 42 Tage), könnte die Volumendifferenz ein Hinweis darauf sein, dass der Expansionsdruck über diese längere Zeit zu einer ausgeprägteren Deformierung des Implantatlagers nach innen hin geführt hat, wie es Wiese (1998) auch schon für die Schädelkalotte des Schweins beschrieben hatte. Zusammengefasst ist die Scanmethode demnach gut geeignet für eine indirekte, non-invasive Volumenbestimmung, solange man auf eine solide Expanderunterlage achtet.

4.2.4 Vergleich der durch indirekte Messung gewonnenen Volumenwerte

Aufgrund der anfänglich zu kurz gewählten Markierungsabstände (5 x 5 cm) bei den Schweinen „M“ und „MO“ konnten nur noch die Gipsabdrücke der Schweine „O“ und „ML“ digital untersucht werden. Da die Wunde des am Kopf inserierten Expanders mit Hülle bei Schwein-ML dehiszent wurde und die Expander ohne Hülle, hinten links und rechts bei Schwein-O, sich außerhalb des markierten Bereiches verlagerten, konnten hier keine Vermessungen durch Scannen durchgeführt werden. Weiterhin zeigte sich zum Zeitpunkt der Explantation bei zwei Expandern aus Schwein-ML eine defekte Silikonhülle, so dass deren (durch Scannen ermittelte) Volumenwerte nicht zur Vergleichsbetrachtung weiterverwendet wurden. Auch der Kopfexpander von Schwein-O wurde, aufgrund der unterschiedlichen Implantationsortverhältnisse und der damit verbundenen, fehlenden Vergleichsmöglichkeit, nicht in diese Untersuchung miteinbezogen. Somit verblieben nur noch 43 von 181 angefertigten Gipsabdrücken für die Volumenbestimmung mittels der Laserscan-Methode.

Im Vergleich der Volumenentwicklung zwischen Expandern mit und ohne Hülle durch die indirekte Methode (Diagramm 4, Seite 45) zeigte sich ab dem zweiten Tag ein flacherer Kurvenverlauf bei den Expandern mit Hülle, was die klinische Forderung erfüllt, die Quellung, besonders in der vulnerablen Phase nach Implantation zu verlangsamen. Weiterhin bestätigte sich auch ein insgesamt niedrigeres Endvolumen der Expander mit Hülle am 28. Tag, welches aber durch weiteres Belassen gesteigert werden konnte. Dass sich dies positiv auf die Erfolgsrate in der klinischen Anwendung auswirkt, zeigen auch die mittlerweile vorliegenden Untersuchungen von Ronert et al. (2004), die durch den Einsatz von silikonumhüllten Expandern zur Brustrekonstruktion eine Steigerung der Erfolgsrate von 81,5 % (erste Generation) auf 91 % (zweite Generation) nachwiesen.

4.2.5 Histologie

Anhand der histomorphologischen Untersuchung konnten für die Expander mit und ohne Hülle in den Bereichen der Cutis und den oberen 2/3 der Subcutis keine pathologisch auffälligen Befunde festgestellt werden. Die Angaben über Dickenänderungen einzelner Hautschichten werden in der Literatur sehr kontrovers diskutiert und beziehen sich, bis auf die Arbeiten von Wiese (1998), der Silikonballonexpander und Hydrogelexpander untersuchte, alle auf die Expansionswirkung von Silikonballonexpandern. Mit diesen Expandern beobachteten Leighton et al. (1988) und Wiese (1998) bei Schweinen keine Veränderung an der Epidermis, während Johnson et al. (1988), van Rappard et al. (1988) und Vanderkolk et al. (1988) eine Dickenzunahme beschrieben. Eine Dickenzunahme wurde auch von Austad et al. (1982) am Meerschweinchen, von Stark et al. (1992) beim Menschen, von Siegert und Weerda (1994a) am Hund und von Wiese (1998) bei Ratten beschrieben. Diese kontroversen Aussagen kommen am ehesten durch unterschiedliche Versuchsansätze, speziesspezifische Unterschiede der Hautarchitektur und durch Veränderung der Hautpräparate bei der histologischen Aufbereitung zustande.

Die Feststellung von Siegert und Weerda (1994a), dass sich das subcutane Fettgewebe erheblich ausdünnert, kann aus histomorphologischer Sicht in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Auch regelmäßig auftretende Fettgewebsnekrosen, die Wiese (1998) in der zum Expander gewandten Seite des Fettgewebes beobachtete, zeigten sich nicht.

Bei beiden Expandersystemen ließen sich Fremdkörperreaktionen mit Ausbildung einer Bindegewebskapsel nachweisen, wie es bereits mehrfach in der Anwendung von Silikonballonexpandern beschrieben wurde (Austad et al., 1982; van Rappard et al., 1988; Siegert und Weerda, 1994b). Auch Wiese wies 1998 bei seinen Hydrogelexpandern nach, dass diese, als biokompatible Implantate, bindegewebig eingescheldet wurden.

Dabei zeigten diejenigen Präparate, die aus der Haut über den Expandern mit Hülle entnommen wurden, nach gleicher Implantationszeit durchgehend deutlich ausgeprägtere Fremdkörperreaktionen, im Vergleich zu den Reaktionen im umgebenden Gewebe bei den Expandern ohne Hülle.

Vergleicht man die Abbildungen 18 (Seite 54) und 20 (Seite 56), erkannte man bereits nach einer Woche den deutlichen Dickenunterschied der bindegewebigen Zone, obwohl in Abbildung 20 das Präparat in nur halb so großer Vergrößerung wie in Abbildung 18 dargestellt ist. Auch das leukocytaire Infiltrat aus Makrophagen, Lymphocyten und Fibroblasten im Sinne einer sterilen Entzündung (van Rappard et al., 1988), war in der Haut über den Expandern mit Hülle ausgeprägter.

Am 14. postoperativen Tag zeigte sich über dem entsprechenden Expander mit Hülle bereits eine deutliche Kapselstruktur, wie sie im Vergleich erst nach der dritten Woche über den Expandern ohne Hülle zu beobachten war. Und auch nach vier Wochen blieb dieser Relationsunterschied eindeutig morphologisch ersichtlich. Dies zeigte sich in allen Präparaten. Hierfür kann nur die Silikonumhüllung als Ursache angesehen werden, da der zugrunde liegende Osmoexpander im Inneren der Hülle aus dem gleichen Material ist und die gleichen Eigenschaften aufweist wie der Osmoexpander ohne Silikonhülle. Mit den Perforationen und der anfänglichen Faltenbildung durch den lockeren Sitz dieser Hülle scheint die zweite Generation der Hydrogelexpander einen deutlicheren Reiz auf das umgebende Bindegewebe auszuüben und somit eine stärkere Kapselbildung anzuregen. Unterstützt wird diese Theorie durch die Untersuchungen von Bern et al. (1992), die nachweisen konnten, dass Ballonexpander mit einer rauhen Oberfläche drei Monate post implantationem die Bildung einer signifikant dickeren und festeren Kapsel induzierten als die Expander mit glatter Oberfläche. Die stärkere Kapsel könnte somit ein weiterer Grund dafür sein, dass Ronert et al. (2004) die Rate der erfolgreichen Gewebeexpansionen durch den Einsatz der silikonumhüllten Expander von 81,5 % auf 91 % steigern konnten. Dass eine Kapselbildung generell zur Stabilität der Haut und damit zu deren Schutz beiträgt, beschrieben bereits Siegert und Weerda (1994b).

5 Zusammenfassung

Die erste Publikation zur Methode und Durchführung der künstlichen Hautexpansion für eine lokale, plastische Defektrekonstruktion stammt aus dem Jahre 1957 und geht auf Neumann zurück. Ab Mitte der siebziger Jahre kamen hydraulische Gewebeexpander, vor allem bei der Brustrekonstruktion nach Ablatio mammae, zur ausgereiften, klinischen Anwendung, wobei die Nachteile des Ventilsystems (Infektionsrisiko, Druckspitzen mit Gewebehypoxie, längere OP-Zeiten, hoher ambulanter Aufwand, notwendige Kurznarkosen bei Kleinkindern) bis heute damit verbunden blieben. Dies führte in den letzten sieben Jahren zur Entwicklung von zwei Generationen selbstauffüllender, osmotischer Expandersysteme (Methylmethacrylat–N-Vinylpyrrolidon–Hydrogelexpander).

In dieser Arbeit wurden im Großtierversuch mit vier Göttinger Minischweinen das in-vivo-Verhalten von acht MMA-VP-Expandern der ersten (ohne Silikonhülle) und zwölf Osmoexpandern der zweiten Generation (mit Hülle) verglichen, mit besonderem Hinblick auf die Volumenveränderungen in den ersten Tagen nach Implantation. Dabei wurden jedem Tier fünf Expander implantiert (ein Expander im Bereich der Stirn und jeweils zwei Expander links und rechts am Rücken) und nach einem bestimmten Zeitplan indirekte und direkte (nach Explantation) Volumenbestimmungen durchgeführt. Bei jeder Explantation wurden Gewebeproben genommen und histologisch ausgewertet. Die indirekte Volumenbestimmung diente unter anderem der Dokumentation des Volumenverhaltens zwischen den Explantationszeitpunkten und erfolgte durch das Anfertigen von Gipsabdrücken, die anschließend dreidimensional gescannt und computerunterstützt vermessen wurden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten zeigen, dass beide Generationen der Hydrogelexpander in der Lage waren, im Gewebe zu quellen und dadurch zu einer sichtbaren Hautdehnung führten. Insgesamt gab es, bis auf drei Fälle von Wunddehiszenzen im Nahtbereich der Stirn, keine Komplikationen. Als Ursache für diese Dehiszenzen ist eine Manipulation durch die Schweine selbst (Reiben des Kopfes an der Wand) anzunehmen. Die Volumenbestimmungen zeigten, dass die Expander der neuen Generation ab dem zweiten Tag ein langsames Volumenwachstum und ein geringeres Endvolumen (nach gleicher Implantationszeit) aufwiesen. Histologisch schienen sich die Expander mit Silikonhülle einheitlich durch eine stärkere

Fremdkörperreaktion mit breiter Kapselbildung nach vier Wochen auszuzeichnen. Diese Kapsel könnte, neben der langsameren Volumenzunahme, ein weiterer gewebeschützender Faktor für das zu gewinnende Hauttransplantat sein.

Im Rahmen der indirekten Volumenbestimmung konnten viele Hardwaredaten (Gipsabdrücke) auf Grund von klinischen und methodenabhängigen Gegebenheiten nicht digital ausgewertet werden. Trotzdem ließ sich zeigen, dass diese Methode valide Daten liefert und somit der Expansionsprozess von Expandern non-invasiv zeitlich dokumentiert werden kann. Abhängig von der Softwareentwicklung könnten mit dem hier durchgeführten Scanverfahren wahrscheinlich auch relativ präzise Aussagen zum Flächengewinn durch Gewebeexpansion gemacht werden. In dieser Arbeit bot die Software diese Funktion noch nicht. Aber sobald sie es täte, wären (bei Vorhandensein der entsprechenden apparativen Einrichtung) durch Gipsabdrücke, die im klinischen Alltag leicht von jeder Körperregion des Menschen genommen werden könnten, Aussagen über die gewonnene Fläche möglich, was zur präoperativen Abschätzung einer möglichen Defektdeckung oder plastischen Rekonstruktion von Vorteil sein könnte. Die Verwendung der MMA-VP-Expander *ohne* Hülle ist mittlerweile auf die Ophthalmologie beschränkt. Diese wurden hier bereits mehrfach erfolgreich in der Behandlung des kongenitalen Anophthalmus zur Bildung eines Prothesenlagers eingesetzt. Durch die vielfältigen Größen- und Formgestaltungsmöglichkeiten des Hydrogelmateriale im trockenen, also soliden Aggregatzustand sowie durch Wegfall der nicht mehr benötigten Auffüllventile ließen sich osmotisch-aktive Expandersysteme für nahezu jede Körperregion herstellen. Damit könnten die bekannten Indikationen für Silikonballonexpander erheblich erweitert werden und spezielle Osmoexpander, beispielsweise für die plastisch-chirurgische Rekonstruktion angeborener oder erworbener Defekte graziler Körperteile wie der Ohrmuschel und der Nase oder bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Verwendung finden. Auch die kürzere OP-Dauer bei der Im- und Explantation sowie die unkomplizierte Handhabung durch Wegfall der postoperativen Auffüllphasen, ließen neue oder vermehrte Einsatzmöglichkeiten auch bei Säuglingen und Kleinkindern zu.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hydrogelexpander der Firma osmed ^{gmbh}	15
Abbildung 2: Darstellung von Länge, Höhe und Breite der Expander	20
Abbildung 3: Rechteckiger Expander ohne Silikonhülle	21
Abbildung 4: Rechteckiger Expander der zweiten Generation (mit perforierter Silikonhülle).....	21
Abbildung 5: Z.n. Implantation von vier Expandern am Schweinerücken	24
Abbildung 6: Expander mit Hülle, Z.n. Explantation 14 Tage post implantationem	25
Abbildung 7: Schwein mit zwei markierten Expanderpositionen (8x8 Punkte)	28
Abbildung 8: Ausgehärteter und beschrifteter Gipsabdruck (Rücken hinten links)	28
Abbildung 9: Gipsabdruck mit Markierungen (Ansicht von innen)	30
Abbildung 10: Funktionsprinzip des Lasersensors (nach Mehl, 1997).....	31
Abbildung 11: CCD-Chip mit Lichtlinie.....	31
Abbildung 12: Screenshot mit Baseline, Follow-up, Differenzbild und Statistikdatei	34
Abbildung 13: Schwein-O mit Stirnexpander (21 Tage nach Implantation)	41
Abbildung 14: Normale (Referenz-) Haut: Teilansicht von Epidermis und Dermis	52
Abbildung 15: Normale (Referenz-) Haut: Teilansicht vom Übergang Dermis in Subcutis	53
Abbildung 16: Normale (Referenz-) Haut: Musculus panniculus carnosus.....	53
Abbildung 17: Normale (Referenz-) Haut: Ende der Subcutis im Referenz-Präparat	54
Abbildung 18: 7. Tag (Exp.o.H.): Bindegewebige Verdickung der subcutanen Septen	54
Abbildung 19: 7. Tag (Exp.o.H.): Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 18 (400-fach).....	55
Abbildung 20: 7. Tag (Exp.m.H.): Ausgeprägte, leukocytär infiltrierte Bindegewebszone	56
Abbildung 21: 7. Tag (Exp.m.H.): Ausschnitt aus Abbildung 20 mit Darstellung des Infiltrates	56
Abbildung 22: 7. Tag (Exp.m.H.): Detailausschnitt des leukocytären Infiltrates aus Abbildung 21	57
Abbildung 23: 14. Tag (Exp.o.H.): Bdgw. mit beginnender paralleler Ausrichtung der Fibrocyten ...	58
Abbildung 24: 14. Tag (Exp.m.H.): Breite Bindegewebszone (Kapsel).....	59
Abbildung 25: 14. Tag (Exp.m.H.): Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 24	60
Abbildung 26: 21. Tag (Exp.o.H.): Kapselstruktur mit Eingliederung des M. panniculus carnosus...	61
Abbildung 27: 28. Tag (Exp.o.H.): Bindegewebskapsel und Anteile des M. panniculus carnosus	62
Abbildung 28: 28. Tag (Exp.o.H.): Normal erscheinende Cutis (4 Wochen post implantationem)....	63
Abbildung 29: 28. Tag (Exp.m.H.): Breite, fibröse Kapsel (4 Wochen post implantationem).....	64
Abbildung 30: 28. Tag (Exp.m.H.): Normal erscheinende Cutis (4 Wochen post implantationem)....	65
Abbildung 31: 28. Tag (Exp.m.H.): Normal erscheinendes Fettgewebe (4 Wochen post implant.) ..	66

7 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Volumenzunahme von Expandern mit und ohne Hülle (direkt gemessen)	42
Diagramm 2: Gegenüberstellung der gemittelten Volumina von Expandern mit und ohne Hülle 28 Tage nach Implantation	43
Diagramm 3: Volumenvergleich der Expander mit und ohne Hülle 28 Tage nach Implantation, mit gleichzeitiger Darstellung der Volumina der Expander mit Hülle am 35. und 42. Tag post implantationem	44
Diagramm 4: Vergleich der indirekt bestimmten, gemittelten Volumenwerte von Expandern mit und ohne Hülle	45
Diagramm 5: Darstellung der Volumina zum jeweiligen Explantationszeitpunkt nach Art der Volumenbestimmung	47

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der MMA-VP-Expander gegenüber hydraulischen Ballon-Expandern	18
Tabelle 2: Trocken- und in-vitro-Maße rechteckiger MMA-VP-Expander.....	20
Tabelle 3: Zuordnung der Expander und geplanter Explantationszeitpunkt (Tag post OP).....	26
Tabelle 4: Zeitabfolge der Abdrucknahme bei Schwein-O (nur Expander ohne Hülle)	29
Tabelle 5: Zeitabfolge der Abdrucknahme bei Schwein-M (nur Expander mit Hülle)	29
Tabelle 6: Zeitabfolge der Abdrucknahme bei Schwein-MO (Expander „mit“ und „ohne“ Hülle).....	29
Tabelle 7: Zeitabfolge der Abdrucknahme bei Schwein-ML (nur Expander mit Hülle, Langzeitversuch)	29
Tabelle 8: Anzahl der Haut- und Bindegewebspräparate, zugeordnet nach Zeit und Expanderart.....	38
Tabelle 9: Tabellarische Auflistung der jeweiligen Expander mit Komplikationen bzw. Hüllendefekt	40
Tabelle 10: Absolute Expandervolumina zum Explantationszeitpunkt	42
Tabelle 11: Expandervolumina 28 Tage nach Implantation.....	43
Tabelle 12: Volumenwerte der Expander mit Hülle nach 35 und 42 Tagen.....	44
Tabelle 13: Volumenvergleich zum Explantationszeitpunkt nach Art der Volumenbestimmung.....	46

9 Literaturverzeichnis:

1. Argenta LC. Reconstruction of the breast by tissue expansion. Clin Plast Surg 1984; 11: 257-264
2. Argenta LC, Dingeman RO. Total reconstruction of aplasia cutis congenita involving scalp, skull and dura. Plast Reconstr Surg 1986; 77: 650-653
3. Argenta LC, Kolk C van der, Friedman RJ, Marks MW. Refinements in reconstruction of congenital breast deformities. Plast Reconstr Surg 1985b; 76: 73-80
4. Argenta LC, Marks MW, Grabbe WC. Selective use of serial expansion in breast reconstruction. Ann Plast Surg 1983b; 11: 188-195
5. Argenta LC, Marks MW, Pasyk KA. Advances in tissue expansion. Clin Plast Surg 1985a; 12:159-171
6. Argenta LC, Watanabe NN, Grab WC. The use of tissue-expansion in head and neck surgery. Ann Plast Surg 1983a; 11: 31-37
7. Austad ED. Evolution of the concept of tissue expansion. Facial Plast Surg 1988; 5: 277-279
8. Austad ED, Pasyk KA, McClutchey KD, Cherry GW. Histomorphologic evaluation of guinea pig skin and soft tissue after controlled tissue expansion. Plast Reconstr Surg 1982b; 70: 704-710
9. Austad ED, Rose GL. A self-inflating tissue expander. Plast Reconstr Surg 1982a; 70: 588-593
10. Austad ED, Thomas SB, Pasyk KA. Tissue expansion: dividend or loan? Plast Reconstr Surg 1986; 78: 63-67
11. Bacskulin A, Vogel M, Wiese KG, Gundlach K, Hingst V, Guthoff R. New osmotically active hydrogel expander for enlargement of the contracted anophthalmic socket. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238: 24-27
12. Baker SR. Fundamentals of expanded tissue. Head Neck Surg 1991; 13: 327-333
13. Baker SR, Swanson NA. Tissue Expansion of the head and neck. Indications, technique and complication. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116: 1147-1153
14. Bauer BS. The role of tissue expansion in reconstruction of the ear. Clin Plast Surg 1990; 17: 319-325
15. Beasley ME. Two stage expander/implant reconstruction: delayed. In: Spear SL., ed. Surgery of the Breast: Principles and Art. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998
16. Bennett RG, Hirt M. A history of tissue expansion. Concepts, controversies, and complications. J Dermatol Surg Oncol 1993; 19: 1066-1073

17. Berge SJ, Wiese KG, von Lindern JJ, Niederhagen B, Appel T, Reich RH. Tissue expansion using osmotically active hydrogel systems for direct closure of the donor defect of the radial forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 1-7
18. Bern S, Burd A, May JW Jr. The biophysical and histologic properties of capsules formed by smooth and textured silicone implants in the rabbit. *Plast Reconstr Surg*. 1992; 89:1037-1044
19. Brobmann GF, Huber J. Effects of different-shaped tissue expanders on transluminal pressure, oxygen tension, histopathologic changes, and skin expansion in pigs. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 731-736
20. Chang TS, Jin Y. Application of tissue-expansion in the treatment of postburn skin contractures and alopecia. *Eur J Plast Surg* 1986; 9: 7-12
21. Cottier H. Pathogenese. Berlin - Heidelberg - New York: Springer, 1980
22. Gloger W, Häusler G. Neural nets with reduced connectivity for the processing of large pictures. *Int J Opt Comp* 1993; 2: 425
23. Gundlach KK, Guthoff RF, Hingst VH, Schittkowski MP, Bier UC. Expansion of the socket and orbit for congenital clinical anophthalmia. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1214-1222
24. Hallock GG, Rice DC. Free flap donor site refinement using tissue expansion. *Ann Plast Surg* 1988; 20: 566-572
25. Hockley AD, Gornall P, Walsh R, Nishikawa H, Lam H, MacPherson L, Bissenden J, Downey G, Spitz L. Management of pyopagus conjoined twins. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 635-639
26. Johnson PE, Kernahan DA, Bauer BS. Dermal and epidermal response to soft-tissue expansion in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81: 390-397
27. Kabaker SS, Kridel WH, Krugmann ME, Swenson RW. Tissue expansion in the treatment of alopecia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 720-725
28. Körber K, Ludwig K. Physik und Chemie dentaler Werkstoffe – Dentalgipse. In: Körber K und Ludwig K, Hrsg. Zahnärztliche Werkstoffkunde und Technologie. Zweite überarbeitete Aufl. Stuttgart - New York: Thieme, 1993: 90-98
29. Kunzelmann KH, Neugebauer P, Stockinger F, Hickel R. Die Oberflächenvermessung von Zähnen mittels Lasertriangulation. Posterpräsentation bei der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK, Mainz, 1991
30. Lambrechts P, Vanherle G. Quantitative evaluation of the wear resistance of posterior dental restorations: a new three-dimensional measuring technique. *J Dent* 1984; 12: 252
31. Lapin R, Daniel D, Hutchins H, Justice G. Primary breast reconstruction following mastectomy using a skin-expander prosthesis. *Breast* 1980; 6: 20-24

32. Leighton WD, Russell RC, Feller AM, Eriksson E, Mathur A, Zook EG. Experimental pretransfer expansion of free-flap donor sites. Physiology, histology, and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 76-87
33. Leonard AG, Small JO. Tissue expansion in the treatment of alopecia. *Br J Plast Surg* 1986; 39: 42-56
34. Luhr HG. Rekonstruktive Tumorchirurgie im Kiefer-Gesichtsbereich. Alternative Verfahren unter Berücksichtigung des hohen Alters. In: Neubauer H, Hrsg., *Plastische und Wiederherstellungschirurgie des Alters*. Heidelberg: Springer, 1986: 51-54
35. Lutz F. Beiträge zur Entwicklung von Seitenzahn-Komposits. Zürich: Universität Zürich. Zahnärztliches Institut. Abteilung für Präventivzahnmedizin, Parodontologie und Kariologie, 1980
36. Mackay DR, Saggars GC, Kotwal N, Manders EK. Stretching skin: undermining is more important than intraoperative expansion. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 722-730
37. Madison JB, Donawick WJ, Johnston DE, Orsini RA. The use of skin expansion to repair cosmetic defects in animals. *Veter Surg* 1989; 18: 15-21
38. Mazzoli RA, Raymond WR 4th, Ainbinder DJ, Hansen EA. Use of self-expanding, hydrophilic osmotic expanders (hydrogel) in the reconstruction of congenital clinical anophthalmos. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 426-431
39. Mehl A. Methoden der 3D-Informationsgewinnung mit dem Lichtschnittsensor. Diplomarbeit im Fach Physik. Lehrstuhl für Angewandte Optik/Physikalisches Institut. Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg 1992
40. Mehl A., Gloger W, Kunzelmann KH, Hickel R. Entwicklung eines neuen optischen Oberflächenmessgerätes zur präzisen dreidimensionalen Zahnvermessung. *Dtsch Zahnärztl Z* 1996b; 51: 23
41. Mehl A, Gloger W, Kunzelmann KH and Hickel R. A new optical 3-D device for the detection of wear. *J Dent Res* 1997; 11: 1799-1807
42. Mehl A, Hauptmann J, Gloger W, Kunzelmann KH, Hickel, R. Generation of CAD-tooth restorations by automatically combining different 2.5D-views of an optical sensor into a real 3D-image. *J Dent Res* 1996a; 75: 385-388
43. Mehl A, Kunzelmann KH, Petschelt A, Hickel R. Highly accurate 3D-data acquisition with a lighth sectioning laser sensor. *J Dent Res* 1993; 72 : 1926
44. Mohadjer C, Siegert R, Weerda H. Pressure-volume analysis of wound suction drainage systems and their importance in otorhinolaryngologic surgery. *HNO* 1993; 41: 571-576
45. Montagna W, Yun J.S. The skin of the domestic pig. *J Invest Dermatol* 1964; 42: 11-21
46. Morgan RF, Edgerton MT. Tissue-expansion in reconstructive hand surgery. *J Hand Surg* 1985; 10a: 754-757

47. Munker R. Nasal reconstruction with tissue expansion. *Facial Plast Surg* 1988; 5: 328-337
48. Neumann C.G. The Expansion of an area of skin by progressive distension of a subcutaneous balloon. *Plast Reconstr Surg* 1957; 19: 124-130
49. Neumüller OA. Römpps Chemie-Lexikon, 8. Auflage, Band 4. Stuttgart: Franck'sche Verlagsbuchhandlung, 1985
50. Nottelmann H. Dynamisch-mechanische Eigenschaften und Quellungsverhalten ionischer Hydrogele in wässrigen Medien. Dissertation im Fachbereich Chemie. Universität Hamburg 1990
51. Olbrisch RR, Miericke B. Tissue expander in breast reconstruction. Experiences and results with more than 300 expanders. *Chirurg* 1987; 58: 553-558
52. Quaba A. Reconstruction of a posttraumatic ear defect using tissue expansion 30 years after Neumann. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 521-524
53. Radovan C. Adjacent Flap development using expandable silastic implants. Presented at the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Forum. Boston, Mass., 30. September 1976
54. Radovan C. Reconstruction of the breast after radical mastectomy using a temporary expander. Presented at the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Forum. Hollywood, Fla., 08. November 1978
55. Radovan C. Development of adjacent flaps using a temporary expander. *Plast Surg Forum* 1979; 2: 62
56. Radovan C. Advantages and complications of breast reconstruction using a temporary expander. *Plast Surg Forum* 1980; 3: 63
57. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg* 1982a; 69: 195-208
58. Radovan C. A self inflating tissue expander (discussion). *Plast Reconstr Surg* 1982b; 70: 594
59. Radovan C. Tissue-expansion in soft-tissue reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 482-492
60. Ronert MA, Hofheinz H, Manassa E, Asgarouladi H, Olbrisch RR. The beginning of a new era in tissue expansion: self-filling osmotic tissue expander – four-year clinical experience. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1025-1031
61. Ronert MA, Hofheinz H, Olbrisch RR. The beginning of a new era: self-filling tissue expander for defect coverage in a 3-year-old boy with a retroauricular nevus. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 189-191
62. Roulet JF, Reich T, Lutz F. High precision occlusal mapping - a new method for measuring wear of posterior composites. *J Dent Res* 1983; 62: 220

63. Sasaki GH. Intraoperative sustained limited expansion (ISLE) as an immediate reconstructive technique. *Clin Plast Surg* 1987; 14: 563-573
64. Sasaki GH. Intraoperative expansion as an immediate reconstructive technique. *Facial Plast Surg* 1988; 14: 563-573
65. Schittkowski MP, Gundlach KKH Guthoff RF. Therapie des kongenitalen klinischen Anophthalmus mit hoch hydrophilen Hydrogelexpandern. *Ophthalmologe* 2003; 100: 525-534
66. Schittkowski M, Hingst V, Knaape A, Gundlach K, Fichter N, Guthoff R. Orbital volume in congenital clinical anophthalmos. *Kli Mo Augenheilk* 2004; 221: 898-903
67. Shively RE, Bermant MA, Buchholz RD. Separation of craniophagus twins utilizing tissue expanders. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 765-772
68. Siegert R, Weerda H, Hoffmann S, Mohadjer C. Clinical and experimental evaluation of intermittent intraoperative short-term expansion. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 248-254
69. Siegert R, Weerda H. Die Hautexpansion – Teil 1: Technik und physiologische Grundlagen. *HNO* 1994a; 42: 124-137
70. Siegert R, Weerda H. Die Hautexpansion – Teil 2: Klinische Anwendung und Komplikationen. *HNO* 1994b; 42: 182-194
71. Stark GB, Jaeger K, Rhades JC. Histomorphologic findings in human expanded tissue. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1992; 24: 50-54
72. Szalay L von. Wiederherstellung des verbrannten Gesichtes mittels Hautexpander. *HNO* 1985; 33: 413-415
73. Thornton JW, Marks MW, Izenberg PH, Argenta LC. Expanded myocutaneous flaps. Their clinical use. *Clin Plast Surg* 1987; 14: 529-534
74. Vanderkolk CA, McCann JJ, Mitchell GM, O'Brien BM. Changes in area and thickness of expanded and unexpanded axial pattern skin flaps in pigs. *Br J Plast Surg* 1988; 41: 284-293
75. van Rappard JHA, Sonneveld GJ, Borghouts JMHM. Histologic changes in soft tissue due to tissue expansion (in animal studies and humans). *Facial Plast Surg* 1988; 5: 280-286
76. Wiese KG. Osmotically induced tissue expansion with hydrogels: a new dimension in tissue expansion? A preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 1993; 21: 309-313
77. Wiese KG. Gewebedehnung mit osmotisch-aktiven Hydrogelsystemen
Berlin: Quintessenz, 1998

78. Wiese KG, Heinemann DE, Ostermeier L, Peters JH. Biomaterial properties and biocompatibility in cell culture of a novel self-inflating hydrogel tissue expander. *J Biomed Mater Res* 2001; 54: 179-188
79. Wiese KG, Vogel M, Guthoff R, Gundlach KK. Treatment of congenital anophthalmos with self-inflating polymer expanders: a new method. *J Craniomaxillofac Surg* 1999; 2: 72-76
80. Wyllie FJ, Gowar JP, Levick PL. Use of tissue expanders after burns and other injuries. *Burns* 1986; 12: 277-282

10 Danksagung

Ich danke insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. S. J. Bergé sowie Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. H. Reich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Bonn.

Ebenso möchte ich mich bei ihm und Herrn Dr. med. Dr. med. dent. T. Anwander für die fachliche Betreuung, die hilfreichen Anregungen und für die Mühe bei der Durchsicht der Arbeit bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. W. Götz und seiner Mitarbeiterin Frau Bay für ihre Unterstützung bei den histologischen Untersuchungen.

Herrn Dr. med. Dr. med. dent. G. Hägler sowie Herrn W. Gloger danke ich sehr für die gebotene Möglichkeit des 3D-Scannings in München.

Ein großes Dankeschön gilt auch den Mitarbeitern der Sektion Chirurgische-Forschung, die sich stets um das Wohl der Tiere bemühten und die operativen Eingriffe im Veterinär-OP der Uniklinik Bonn ermöglichten.

Auch danke ich Herrn Egbert Hoppe für sein spontanes Angebot zur Durchsicht dieser Arbeit und für seine entsprechenden Anregungen.

Schließlich gilt meine größte Dankbarkeit meinen Eltern, meiner Tochter Kim und vor allem meiner liebevollen Partnerin Conny, weil sie auch in schwierigen Zeiten immer für mich da waren und mich weiterhin anspornten, diese Arbeit endlich zu vollenden.